



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 9

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 Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Виктория Елисеєва,
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 фармацевтических
работников.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускается без разме-
щения знака информационной продукции.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соот-
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 30 мая 2025 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2025

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 аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен 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, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует 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 Федерации 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 сайте 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	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2025
№4	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2025
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2025
№9	«Пульмонология / Аллергология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.07.2025
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2025
№17	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2025
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2025
№20	«Пульмонология / Аллергология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2025
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2025



Founder and publisher:
REMIUM 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: 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.ΦC77-30814 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.

According to the recommendations of the Federal
Service for Supervision of Communications, Infor-
mation Technology, and Mass Media (Roskomnadzor),
this industrial and practical periodical can be
published and distributed without application
of the information product mark.

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. Repro-
duction 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

May 30, 2025.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2025

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>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology / Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2025
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	31.07.2025
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.07.2025
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2025
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i> <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2025
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2025
No.20	Pulmonology / Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2025
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	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2025
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2025

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:

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 Гераци (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*)

Белоусова 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*)

Еровиченко 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 Загреб (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*)

Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева 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*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

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

Салухов 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*)

Свиштукин 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*)

Синопольников 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*)

Шестаков 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:

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. Vladimirovsky (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. Vigel, 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. Erovinchenko, 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. (Med.), Prof., Sverzhhevskiy 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. Vladimirovsky (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. Nikhin, 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*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С.
Прогностические молекулярные маркеры эффективности
биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы 11

Буйнова С.Н., Шинкарева В.М., Трофименко И.Н.
Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы
у детей: показания и критерии эффективности 18

Гайнитдинова В.В., Мержоева З.М., Нуралиева Г.С.,
Соколова Е.С., Богатырева Т.У., Шмидт А.Е., Авдеев С.Н.
Клинический случай включения тезепелумаба
в лечение тяжелой не-T2 бронхиальной астмы 24

Мукатова И.Ю., Белевский А.С., Серикова А.С.,
Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н.
Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании
с бронхиальной астмой и хронической обструктивной
болезнью легких 30

Пономарева А.В., Барышева С.А., Марченкова Л.А.,
Яковлев М.Ю., Гришечкина И.А., Туманова-Пономарева Н.Ф.,
Шиман И.Г.
Эффективность персонализированных программ медицинской
реабилитации детей с бронхиальной астмой 36

Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Блинова Е.В.
Показатели качества жизни у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких после вакцинации ПКВ13:
апостериорный анализ 10-летнего наблюдения 44

Салухов В.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Николаев А.В.,
Чугунов А.А., Рязанова К.М.
Влияние противодиабетических препаратов
на течение бронхиальной астмы 50

Визель А.А., Авдеев С.Н., Лебедев С.Г., Визель И.Ю.,
Визель Л.А.
В поисках цифровых подходов и применения
искусственного интеллекта при изучении, диагностике
и лечении саркоидоза 57

Бонцевич Р.А., Завиткевич Г.И., Батищева Г.А.,
Невзорова В.А., Цыганкова О.В., Кетова Г.Г.,
Мартыненко И.М., Кроткова И.Ф., Эбзеева Е.Ю.,
Биккинина Г.М., Суванов И.Х., Шабанов Е.А.,
Прозорова Г.Г., Тилекеева У.М., Компаниец О.Г.,
Бочанова Е.Н., Лучинина Е.В., Максимов М.Л.
Этиология, патогенез и диагностика
хронической обструктивной болезни легких:
оценка знаний врачей и студентов старших курсов:
итоги исследования ASCO-III 69

COVID-19

Сергеева В.А., Челышева И.В., Кутина М.А.,
Джамалудинова Ф.И., Липчанская Е.В.
Клинические наблюдения пожилых пациенток
с одышкой в отдаленный постковидный период 80

Воронкова О.О., Николаева Н.А., Абдуллаева Г.Б.,
Буянова О.Е., Рогова Е.Ф., Беленков Ю.Н.
Динамика респираторных изменений
на фоне ингаляционного лечения таурактантом
у пациентов в постковидном периоде 91

Мержоева З.М., Ярошецкий А.И., Царева Н.А., Трущенко Н.В.,
Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.
Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной
недостаточности у пациентов с коронавирусной инфекцией
на дореанимационном этапе 98

Интерстициальные болезни легких

Трущенко Н.В., Левина Ю.А., Лавгинова Б.Б.,
Суворова О.А., Авдеев С.Н.
Перспективы использования пирфенидона
при идиопатическом легочном фиброзе
и прогрессирующих легочных фиброзах 107

Болотова Е.В., Юркова Ю.Г., Гилевич И.В., Шульженко Л.В.
Возможности бронхоальвеолярного лаважа
в диагностике прогрессирующего легочного фиброза 118

Туберкулез

Морозова Т.И., Александрова Е.Н., Салина Т.Ю., Кудлай Д.А.,
Докторова Н.П., Николенко Н.Ю.
Особенности туберкулезной инфекции у детей
и подростков (опыт региона) 124

Муковисцидоз

Мержоева З.М., Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.
Опыт применения генерического препарата
ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор
у взрослого пациента с муковисцидозом
в условиях клинической практики 134

Иммунология/аллергология

Демко И.В., Собко Е.А., Шестакова Н.А., Давлетова М.М.
Семейный случай наследственного
ангионевротического отека второго типа 139

Кривопапов А.А., Крюков А.И., Ленгина М.А.,
Коркмазов А.М., Корнова Н.В.
Эпидемиология полипозного риносинусита
в мегаполисе с развитой тяжелой промышленностью 146

Рациональная фармакотерапия

Кондратенко О.В., Галиева Р.Р.
Сравнительное исследование микробиологической
активности пазуфлоксацина, левофлоксацина
и моксифлоксацина 157

Чикина С.Ю.
Роль экзогенного сурфактанта в лечении респираторных
вирусных инфекций 169

Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Мельникова И.М.,
Павленко В.А.
Современная фитотерапия при кашле у детей 174

Лазарева Н.Б., Соловьева С.А., Ермолаева А.С.,
Андреева М.Е.
Микоплазменная пневмония: современная
антибактериальная терапия 183

Орлова Н.В.
Опыт применения комбинированных мукоактивных
препаратов при ведении пациентов
с продуктивным кашлем 192

Content

News, discoveries and events..... 7

Chronic pulmonary diseases

Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S.
Prognostic molecular markers of the biological therapy effectiveness for severe bronchial asthma..... 11

Buynova S.N., Shinkareva V.M., Trofimenko I.N.
Biological therapy of severe bronchial asthma in children: Indications and effectiveness criteria 18

Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M., Nuralieva G.S., Sokolova E.S., Bogatyreva T.U., Shmidt A.E., Avdeev S.N.
Clinical case of integrating tezepelumab in the treatment of non-T2 severe bronchial asthma..... 24

Mukatova I.Yu., Belevskiy A.S., Serikova A.S., Nuralieva G.S., Avdeev S.N.
Obstructive sleep apnea in combination with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease..... 30

Ponomareva A.V., Barysheva S.A., Yakovlev M.Yu., Marchenkova L.A., Grisechekina I.A., Tumanova-Ponomareva N.F., Shiman I.G.
Effectiveness of personalised medical rehabilitation programs in children with bronchial asthma..... 36

Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N., Blinova E.V.
The quality of life indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease after PCV vaccination: A posteriori analysis of 10-year follow-up 44

Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Nikolaev A.V., Chugunov A.A., Ryazanova K.M.
Influence of antidiabetic drugs on the course of bronchial asthma 50

Vizel A.A., Avdeev S.N., Lebedev S.G., Vizel I.Yu., Vizel L.A.
In search of digital approaches and application of artificial intelligence in the study, diagnosis and treatment of sarcoidosis..... 57

Bontsevich R.A., Zavitkevich G.I., Batishcheva G.A., Nevzorova V.A., Tsygankova O.V., Ketova G.G., Martynenko I.M., Krotkova I.F., Ebzeeva E.Yu., Bikkinina G.M., Suvanov I.K., Shabanov E.A., Prozorova G.G., Tilekeeva U.M., Kompaniets O.G., Bochanova E.N., Luchinina E.V., Maximov M.L.
Etiology, pathogenesis and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: assessment of the knowledge of doctors and senior students: Results of the ASCO-III study..... 69

COVID-19

Sergeeva V.A., Chelysheva I.V., Kutina M.A., Dzhamaaludinova F.I., Lipchanskaya E.V.
Clinical observations of elderly patients with dyspnea in the late post-COVID-19 period..... 80

Voronkova O.O., Nikolaeva N.A., Abdullaeva G.B., Buyanova O.E., Rogova E.F., Belenkov Yu.N.
The dynamics of respiratory changes on the background of inhalation treatment with tauractant in patients in the post-covid period..... 91

Merzhoeva Z.M., Yaroshetskiy A.I., Tsareva N.A., Trushenko N.V., Nuralieva G.S., Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N.
Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in patients with coronavirus infection at the pre-resuscitation stage..... 98

Interstitial pulmonary diseases

Trushenko N.V., Levina Yu.A., Lavginova B.B., Suvorova O.A., Avdeev S.N.
Prospects of pirfenidone use in idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis..... 107

Bolotova E.V., Yurkova Yu.G., Gilevich I.V., Shulzhenko L.V.
Potential of bronchoalveolar lavage in diagnostics of progressive pulmonary fibrosis 118

Tuberculosis

Morozova T.I., Aleksandrova E.N., Salina T.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P., Nikolenko N.Yu.
Characteristics of tuberculosis infection in children and adolescents (local knowledge) 124

Cystic fibrosis

Merzhoeva Z.M., Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N.
Experience with the use of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in an adult patient with cystic fibrosis in clinical practice 134

Allergology and immunology

Demko I.V., Sobko E.A., Shestakova N.A., Davletova M.M.
A family case of hereditary angioedema type II 139

Krivopalov A.A., Kryukov A.I., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Kornova N.V.
Epidemiology of polypous rhinosinusitis in a megalopolis with a developed heavy industry 146

Rational pharmacotherapy

Kondratenko O.V., Galieva R.R.
Comparative study of the microbiological activity of pazufloxacin, levofloxacin and moxifloxacin..... 157

Chikina S.Yu.
The role of exogenous surfactant in the treatment of respiratory viral infections 169

Mizernitskiy Yu.L., Dorovskaya N.L., Melnikova I.M., Pavlenko V.A.
Modern herbal medicine for cough in children..... 174

Lazareva N.B., Solovieva S.S., Ermolaeva A.S., Andreeva M.E.
Mycoplasma pneumonia: Modern antibacterial therapy 183

Orlova N.V.
Experience of using combined mucoactive drugs in the management of patients with productive cough..... 192

Прогностические молекулярные маркеры эффективности биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы

О.Н. Титова, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

Н.А. Кузубова✉, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Е.С. Лебедева, <https://orcid.org/0000-0001-6887-0166>, osmelena@mail.ru

Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

В патофизиологии большинства случаев тяжелой, трудно контролируемой бронхиальной астмы центральная роль принадлежит эозинофильному Т2-воспалению. В последние годы исследования были сосредоточены на разработке таргетной антиэозинофильной биологической терапии. На сегодняшний день доступны несколько моноклональных антител, которые блокируют сигнальные пути эозинофильного Т2-воспаления, связываясь со специфическими интерлейкинами или их рецепторами. Для выбора оптимальной лечебной стратегии, обеспечивающей достижение эффективного контроля заболевания и полноценного качества жизни, необходимо, помимо точного фено- и эндотипирования астмы, определение биомаркеров-предикторов эффективности биологической терапии и исхода заболевания. Нужны новые биомаркеры для выявления тех пациентов, которые с наибольшей вероятностью будут реагировать на биологические препараты. В обзоре представлен анализ научных публикаций последних лет, посвященных поиску прогностических молекулярных биомаркеров, позволяющих оценить активационный статус эозинофилов и определить выбор конкретного биологического препарата, основываясь на прогнозе возможного исхода заболевания. Систематический поиск проведен в электронных базах данных PubMed, Medline, Web of Science. Рассматривается возможная прогностическая роль гранулярных цитотоксических молекул (нейротоксина эозинофильного происхождения, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного катионного белка), выделяющихся при дегрануляции активированных эозинофилов как индикаторов активационного статуса и предикторов эффективности биологической терапии. Анализ научных исследований показывает, что достаточно высокой прогностической ценностью обладает сывороточный уровень нейротоксина эозинофильного происхождения, доступное измерение которого в периферической крови позволяет идентифицировать субпопуляцию пациентов с высоким активационным статусом эозинофилов и более тяжелой формой бронхиальной астмы и может рассматриваться в качестве биомаркера для определения оптимальной персонализированной биологической терапии. Однако на сегодняшний день, в отсутствие доказательных исследований полезности того или иного молекулярного предиктора клинического ответа на биологическую терапию, первоначальный выбор биологических препаратов определяется опытом и мнением лечащих врачей и экспертов.

Ключевые слова: эозинофилы, эозинофильное воспаление, тяжелая бронхиальная астма, биологическая терапия, биомаркеры, нейротоксин эозинофильного происхождения, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный катионный белок

Для цитирования: Титова ОН, Кузубова НА, Лебедева ЕС. Прогностические молекулярные маркеры эффективности биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2025;19(9):11–16. <https://doi.org/10.21518/ms2025-034>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic molecular markers of the biological therapy effectiveness for severe bronchial asthma

Olga N. Titova, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

Nataliya A. Kuzubova✉, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Elena S. Lebedeva, <https://orcid.org/0000-0001-6887-0166>, osmelena@mail.ru

Research Institute for Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Eosinophilic T2 inflammation plays a central role in the pathophysiology of most cases of severe, difficult-to-control asthma. Several monoclonal antibodies are now available that block the signaling pathways of eosinophilic T2 inflammation by binding to specific interleukins or their receptors. In order to select the optimal treatment strategy that ensures effective disease control and adequate quality of life, in addition to accurate asthma pheno-/endotyping, it is necessary to determine biomarkers that predict the effectiveness of biological therapy and disease outcome. New biomarkers are needed to identify those patients who are most likely to respond to biological drugs. The review presents an analysis of scientific publications of recent years devoted to the search for prognostic molecular biomarkers that allow assessing the activation status of eosinophils and determining the choice of a specific biological drug based on the prognosis of the possible outcome of the disease. A systematic search was

performed in the electronic databases PubMed, Medline, Web of Science. The possible prognostic role of granular cytotoxic molecules (eosinophil-derived neurotoxin, eosinophil peroxidase, eosinophilic cationic protein) released during degranulation of activated eosinophils as indicators of activation status and predictors of the effectiveness of biological therapy is considered. Analysis of scientific studies shows that the serum level of eosinophil-derived neurotoxin has a quite high prognostic value, the accessible measurement of which in peripheral blood allows identifying a subpopulation of patients with a high activation status of eosinophils and a more severe form of bronchial asthma, and can be considered as a biomarker for determining optimal personalized biological therapy. However, in the absence of evidence-based studies on the usefulness of any given molecular predictor of clinical response to biological therapy, the initial choice of biological agents is determined by the experience and opinions of treating physicians and experts.

Keywords: eosinophils, eosinophilic inflammation, severe bronchial asthma, biological therapy, biomarkers, eosinophil-derived neurotoxin, eosinophil peroxidase, eosinophilic cationic protein

For citation: Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. Prognostic molecular markers of the biological therapy effectiveness for severe bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(9):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-034>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальной астмой в мире страдают более 300 млн человек, из них у 5–10%, несмотря на стандартную базовую терапию, наблюдается персистирующее тяжелое неконтролируемое течение заболевания [1]. В патофизиологии большинства случаев тяжелой бронхиальной астмы центральная роль принадлежит эозинофильному воспалению T2-типа с участием цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13 [2, 3]. В связи с этим в последние годы исследования были сосредоточены на разработке таргетной антиэозинофильной биологической терапии. На сегодняшний день доступны несколько моноклональных антител, которые блокируют сигнальные пути эозинофильного T2-воспаления, связываясь со специфическими интерлейкинами или их рецепторами. Доказана эффективность биологических методов лечения в снижении частоты обострений, количества эозинофилов, приема пероральных кортикостероидов, улучшении функции легких, контроля заболевания и качества жизни у пациентов с тяжелой астмой [2, 4, 5]. Однако в каждом персональном случае сложным остается выбор конкретного биологического препарата, терапевтическая эффективность которого зависит от точного фенотипирования астмы и прогностического профиля биомаркеров [2, 6].

Эозинофилы являются ключевым клеточным медиатором иммунных реакций, определяющих основные патофизиологические изменения при тяжелой бронхиальной астме, включая гиперсекрецию слизи, повреждение легочной ткани, ремоделирование и гиперреактивность дыхательных путей. В гомеостатических условиях количество эозинофилов в периферической крови, легочной ткани и дыхательных путях минимально [7]. Поступление эозинофилов из кровотока в легочную ткань требует активации эозинофилов, представляющей собой многоступенчатый механизм: от праймирования медиаторами воспаления до дегрануляции с выделением цитотоксических белков, которые играют важную роль в эозинофильном воспалении и способствуют повреждению эпителия дыхательных путей и нервной ткани [8–10].

Повышенное количество эозинофилов в периферической крови служит золотым стандартом для определения фено- и эндотипа бронхиальной астмы и принятия решения

о тактике лечения [1, 8]. Однако оно не является полноценным показателем эозинофильного воспаления в дыхательных путях, не отражает состояние активации эозинофилов и не может быть измерено в сохраненных образцах крови [11–13]. Мало что известно относительно статуса активации эозинофилов в периферической крови пациентов с тяжелой эозинофильной астмой [8]. В клинических испытаниях и модельных исследованиях наиболее специфическим биомаркером эозинофильного воспаления считается анализ воспалительных клеток мокроты, который, тем не менее, демонстрирует множество ограничений в клинической применимости из-за подверженности влиянию многих факторов, таких как прием кортикостероидов, сопутствующие заболевания, воздействие окружающей среды [14].

В настоящее время прослеживается тенденция к отказу от рутинных биомаркеров астмы, таких как общий сывороточный IgE, количество эозинофилов в периферической крови, уровень фракционного выдыхаемого оксида азота (FeNO), в связи с их ограниченной предикторной эффективностью [15]. В когортном исследовании (2017–2023 гг.) на основе регистра данных 3 751 пациента с тяжелой астмой из 23 стран не было обнаружено связи между базовым количеством эозинофилов в крови и изменением частоты обострений после применения всех вариантов биологической терапии: анти-IgE, анти-IL-5/5R и анти-IL4Ra [16]. Использование комбинированного маркера (число эозинофилов + FeNO) лишь незначительно улучшало прогноз в отношении увеличения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после биологической терапии. Исходные высокие значения IgE также были плохим предиктором клинического исхода для всех биологических препаратов [16]. В исследовании 216 пациентов с тяжелой астмой, леченных в течение года омализумабом, на основании стандартных биомаркеров (эозинофилы крови и мокроты, FeNO, сывороточный IgE) не удалось предсказать ни один из клинических исходов (снижение обострений ≥ 50% и дозы системных кортикостероидов ≥ 50%) [17].

Необходимы новые биомаркеры для выявления тех пациентов, которые с наибольшей вероятностью будут реагировать на биологические препараты [18, 19]. Молекулярные биомаркеры функциональной активности эозинофилов,

которые могут быть обнаружены и легко измерены в периферической крови, имеют большое значение для прогнозирования ответа на таргетное биологическое лечение, оценки риска обострения и нарушения функции легких. Надежного сывороточного биомаркера эозинофильного воспаления при тяжелой астме на сегодняшний день не существует. Предполагается, что гранулярные цитотоксические сигнальные белки (нейротоксин эозинофильного происхождения, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный катионный белок), выделяющиеся при дегрануляции эозинофилов в очаге воспаления, являются лучшими индикаторами активационного статуса эозинофилов, в отличие от абсолютного количества эозинофилов [20].

НЕЙРОТОКСИН ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (РИБОНУКЛЕАЗА A2)

Наиболее перспективным и клинически доступным маркером активации эозинофилов при тяжелой астме, отражающим степень эозинофильного воспаления, тяжесть и статус терапевтического контроля заболевания, считается нейротоксин эозинофильного происхождения (EDN) с рибонуклеазной активностью. EDN секретируется почти исключительно эозинофилами при их активации цитокинами (включая IL-5, IL-11 и IL-33) и идентифицируется как потенциальный биомаркер эозинофильного воспаления 2-го типа у пациентов с тяжелой астмой с высоким потенциалом для прогнозирования рисков обострения и ответной реакции на лечение [21–24]. Высокие сывороточные уровни EDN у пациентов с тяжелой астмой были связаны с обострениями, усилением хрипов и одышки, ночными симптомами и гиперреактивностью бронхов [25]. Референтный диапазон EDN в сыворотке для здоровых мужчин и женщин составляет от 1,98 до 26,10 нг/мл без существенных гендерных различий, не подвержен влиянию курения и циркадных ритмов [21]. Уровень EDN может быть измерен в любой биологической жидкости: сыворотке, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, носовых смывах, мокроте. Важно, что EDN является стабильным биомаркером, сохраняясь при температуре окружающей среды или при хранении в холодильнике в течение как минимум 7 дней и до одного года при замораживании при -20°C или -80°C [21].

В исследовании J. An et al. [26] средний уровень EDN в сыворотке пациентов с неконтролируемой астмой был выше, чем при контролируемом течении и у здоровых (соответственно, $103,2 \pm 60,2$, $60,8 \pm 49,7$ и $49,6 \pm 28,3$ нг/мл, $P < 0,001$). Уровни EDN в сыворотке коррелировали с общим количеством эозинофилов в периферической крови, однако ROC-анализ показал значительно лучшую эффективность сывороточного уровня EDN для прогнозирования клинического статуса астмы по сравнению с количеством эозинофилов в крови [26]. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием пациентов в возрасте старше 12 лет с тяжелой формой эозинофильной астмы оценивали исходный уровень EDN и исходное количество эозинофилов в периферической крови как предикторов клинического ответа на лечение моноклональным антителом к IL-5 меполизумабом [27]. По мнению

авторов, прогностический потенциал EDN во многом обусловлен его корреляцией с базовым уровнем эозинофилов в крови, хотя вероятность лучшего клинического ответа на биологическую терапию была выше у пациентов с более высоким исходным уровнем EDN. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой средней и тяжелой степени высокий исходный уровень EDN (наряду с эозинофилами крови, FeNO, IL-5 и IL-13) являлся предиктором эффективного ответа на лечение тезепелумабом с улучшением легочной функции и снижением показателя слизистых пробок [28]. Показана выраженная корреляция между снижением повышенного исходного уровня EDN в сыворотке и улучшением функции легких (увеличением ОФВ₁) после полугодового лечения омализумабом или реслизумабом [24]. В исследовании J.H. Jang et al. [29] исходно высокий сывороточный уровень EDN у пациентов с тяжелой астмой снижался уже после месяца лечения реслизумабом, в то время как не было отмечено никаких изменений в уровнях других стандартных маркеров, таких как FeNO, периостин, трансформирующий фактор роста $\beta 1$. После двух месяцев биологической терапии отмечалось значимое увеличение ОФВ₁. Многофакторный регрессионный анализ показал, что уровни EDN в сыворотке с высокой вероятностью предсказывают фенотип тяжелой астмы, в отличие от двух других биомаркеров (периостина и количества эозинофилов) [30]. Повышенный базовый уровень EDN был значимым показателем, полезным для прогнозирования количества дней госпитализации [23].

По мнению большинства исследователей, сывороточный уровень EDN обладает достаточно высокой прогностической ценностью и позволяет идентифицировать различные эндотипы бронхиальной астмы, в частности субпопуляцию пациентов с активированными эозинофилами и более тяжелой формой заболевания, и может рассматриваться в качестве клинического маркера для определения оптимальной персонализированной биологической терапии [20, 23, 24, 31].

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ПЕРОКСИДАЗА

Эозинофильная пероксидаза (EPX) высвобождается из эозинофилов после стимуляции по IgE-зависимому механизму и является наибольшим по молекулярной массе гранулярным белком [32]. Из всех идентифицированных к настоящему времени гранулярных эозинофильных белков EPX считается наиболее специфичным для этого типа клеток, что привлекает к нему внимание как к возможному индикатору функционального статуса эозинофилов. Относительная полезность EPX в качестве биомаркера системного и эозинофильного воспаления дыхательных путей при тяжелой астме пока не установлена. Одни авторы определяли повышенные уровни EPX в сыворотке пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы, коррелирующие с содержанием эозинофилов в периферической крови, другие, напротив, обнаружили значительное снижение этого показателя по сравнению с высоким уровнем других маркеров, в частности эозинофильного нейротоксина [33].

В течение трех лет M. Tang et al. [34] определяли уровни EPX в повторных образцах сыворотки и мокроты у 480 пациентов с тяжелой астмой и 110 здоровых лиц. Значение 17,1 нг/мл было установлено как верхняя граница нормы для EPX в сыворотке и 32,3 нг/мл – в мокроте. В исходном состоянии у пациентов с астмой средний уровень EPX в сыворотке был в 20 раз ниже, чем в мокроте. Содержание EPX у пациентов с астмой превышало норму в 27–31% образцов сыворотки и в 36–53% образцов мокроты. Уровни EPX в периферической крови лучше коррелировали с содержанием эозинофилов, чем в мокроте. Пациенты с постоянно высокими в течение трех лет значениями EPX в мокроте характеризовались тяжелой обструкцией дыхательных путей и частыми обострениями. У 59 пациентов с астмой, начавших прием меполизумаба во время наблюдения, уровни EPX в сыворотке нормализовались у 96%, а в мокроте только у 49%, при этом функция легких у этих пациентов оставалась нарушенной. По заключению авторов, уровень EPX в сыворотке является достоверным биомаркером системного эозинофильного воспаления при тяжелой астме, в то время как уровень EPX в мокроте – более чувствительный биомаркер эозинофильного воспаления дыхательных путей, рефрактерного, в отличие от системного эозинофильного воспаления, к терапевтическому воздействию меполизумаба.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КАТИОННЫЙ БЕЛОК

Относительно прогностической ценности эозинофильного катионного белка (ЕСР) как маркера эозинофильного воспаления существуют различные мнения. Повышенные уровни ЕСР определяются у пациентов с аллергической астмой и связаны с присутствием большого количества нейтрофилов [35]. Уровень ЕСР количественно определяется во всех биологических жидкостях, включая сыворотку, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж и носовые выделения, но подвержен влиянию курения, возраста, циркадного ритма и сезонным колебаниям, что ограничивает его прогностический потенциал как биомаркера [30].

У пациентов, получавших меполизумаб или бенрализумаб, отмечали снижение исходно повышенного уровня ЕСР, количества эозинофилов в крови и корреляцию между улучшением ОФВ₁ и уровнями ЕСР [36]. В одноцентровом когортном исследовании E. Franceschi et al. [37] оценивали значимость исходного содержания ЕСР в крови как возможного предиктора клинического ответа на терапию моноклональными антителами (наряду с абсолютным количеством эозинофилов в крови) у 80 пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, леченных не менее полугода меполизумабом, бенрализумабом или дупилумабом. Как показал анализ, пациенты, ответившие на терапию биологическими препаратами, имели исходно высокие уровни как ЕСР ($\geq 13,3$ мкг/л), так и эозинофилов (≥ 300 кл/мкл). Другими словами, уровень ЕСР не имеет преимуществ перед количеством эозинофилов в плане прогноза реакции на биологическую терапию антителами и клинического исхода. Исключение составили пациенты с тяжелой эозинофильной астмой, не принимавшие исходно пероральные кортикостероиды. По мнению

авторов, именно у них повышенные базовые уровни ЕСР могут иметь более высокую прогностическую ценность для ответа на биологическую терапию [37]. Чувствительность показателя ЕСР была умеренной и существенно не отличалась от чувствительности подсчета эозинофилов в крови [35]. В одноцентровом ретроспективном исследовании, включавшем пациентов с диагнозом «тяжелая эозинофильная астма», снижение уровня ЕСР с исходного значения $81,46 \pm 43,99$ мкг/л до $19,12 \pm 18,80$ мкг/л ($p > 0,001$) на фоне лечения меполизумабом сопровождалось снижением частоты обострений (с $2,91 \pm 2,27$ до $0,82 \pm 1,14$), уменьшением суточной дозы преднизолона или отменой пероральных кортикостероидов, улучшением легочной функции и показателей качества жизни [38]. Результаты исследования позволяют рассматривать ЕСР как косвенный маркер эозинофильной активности и степени эозинофильного воспаления, а также в качестве прогностического фактора исхода биологической терапии [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешное лечение тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы требует персонализированного подхода, позволяющего воздействовать на иммунологические реакции, лежащие в основе эозинофильного воспаления 2-го типа. Для оптимального выбора лечебной стратегии, обеспечивающей достижение эффективного контроля заболевания и полноценного качества жизни, необходимо, помимо точного фенотипирования астмы, выявление биомаркеров-предикторов эффективности биологической терапии и исхода заболевания. Анализ научных исследований последних лет показывает, что достаточно высокой прогностической ценностью обладает сывороточный уровень нейротоксина эозинофильного происхождения, доступное измерение которого в периферической крови позволяет идентифицировать субпопуляцию пациентов с высоким активационным статусом эозинофилов и более тяжелой формой бронхиальной астмы и может рассматриваться в качестве биомаркера для определения оптимальной персонализированной биологической терапии. Несмотря на усилия исследователей, в настоящее время нет надежного молекулярного, легко измеряемого биомаркера эозинофильного воспаления с высоким прогностическим потенциалом. Предпринимаются попытки использования для поиска новых молекулярных биомаркеров так называемых омикс-технологий (в том числе транскриптомики, протеомики, метаболомики) [17]. Однако их применимость в клинической практике пока весьма ограничена из-за противоречивости и недостаточности данных. Поскольку на сегодняшний день не существует исследований, результаты которых доказывали бы клиническую полезность того или иного молекулярного предиктора клинического ответа на биологическую терапию, первоначальный выбор биологических препаратов определяется опытом и мнением лечащих врачей и экспертов.



Поступила / Received 21.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2025
Принята в печать / Accepted 16.02.2025

Список литературы / References

- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–171. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>.
- Chen CY, Wu KH, Guo BC, Lin WY, Chang YI, Wei CW et al. Personalized Medicine in Severe Asthma: From Biomarkers to Biologics. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):182. <https://doi.org/10.3390/ijms25010182>.
- Pelaia C, Melhorn J, Hinks TS, Couillard S, Vatrella A, Pelaia G, Pavord ID. Type 2 severe asthma: pathophysiology and treatment with biologics. *Expert Rev Respir Med*. 2024;18(7):485–498. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2380072>.
- Mümmeler C, Milger K. Biologics for severe asthma and beyond. *Pharmacol Ther*. 2023;252:108551. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108551>.
- 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. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(3):240–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202626>.
- Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023–1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
- Katsoulis K, Kipourou M, Loukides S. Reduction/elimination of blood eosinophils in severe asthma: Should there be a safety consideration? *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(3):377–384. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1960977>.
- Hilvering B, Koenderman L. Quality over quantity; eosinophil activation status will deepen the insight into eosinophilic diseases. *Respir Med*. 2023;207:107094. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107094>.
- Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2694–2707. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.025>.
- Melo RCN, Weller PF. Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):85–93. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR1217-476R>.
- Nelson RK, Bush A, Stokes J, Nair P, Akuthota P. Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):465–473. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.024>.
- Khoury P, Akuthota P, Ackerman SJ, Arron JR, Bochner BS, Collins MH et al. Revisiting the NIH taskforce on the research needs of eosinophil-associated diseases (RE-TREAD). *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):69–83. <https://doi.org/10.1002/JLB.5MR0118-028R>.
- Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirotton D et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3279–3295. <https://doi.org/10.1172/JCI85664>.
- Guida G, Bagnasco D, Carriero V, Bertolini F, Ricciardolo FLM, Nicola S et al. Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. *Front Med*. 2022;9:969243. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.969243>.
- Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjerrmer L, Custovic A et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAAI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835–1851. <https://doi.org/10.1111/all.13806>.
- Porsbjerg CM, Townend J, Bergeron C, Christoff GC, Katsoulotos GP, Larenas-Linnemann D et al. Association between pre-biologic T2-biomarker combinations and response to biologics in patients with severe asthma. *Front Immunol*. 2024;15:1361891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1361891>.
- Djukanović R, Brinkman P, Kolmert J, Gomez C, Schofield J, Brandsma J et al. Biomarker Predictors of Clinical Efficacy of the Anti-IgE Biologic Omalizumab in Severe Asthma in Adults: Results of the SoMOSA Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(3):288–297. <https://doi.org/10.1164/rccm.202310-1730OC>.
- Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN, Ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113978. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113978>.
- Girodet PO. Strategies for Identifying Biomarkers in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(3):251–252. <https://doi.org/10.1164/rccm.202404-0707ED>.
- Sun D, Han C, Sheng J. The role of human ribonuclease A family in health and disease: A systematic review. *iScience*. 2022;25(11):105284. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105284>.
- Rutten B, Young S, Rhedin M, Olsson M, Kurian N, Syed F et al. Eosinophil-derived neurotoxin: A biologically and analytically attractive asthma biomarker. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246627>.
- Quoc QL, Moon JY, Lee DH, Ban GY, Kim SH, Park HS. Role of Thymus and Activation-Regulated Chemokine in Allergic Asthma. *J Asthma Allergy*. 2022;15:157–167. <https://doi.org/10.2147/JAA.S351720>.
- Kim SH, Yang HJ, Song DJ, Lee YJ, Suh DI, Shim JY et al. Eosinophil-derived neurotoxin: An asthma exacerbation biomarker in children. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(2):133–139. <https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.210001>.
- Tota M, Łacwik J, Laska J, Sędek Ł, Gomułka K. The Role of Eosinophil-Derived Neurotoxin and Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Eosinophilic Asthma. *Cells*. 2023;12(9):1326. <https://doi.org/10.3390/cells12091326>.
- Granger V, Zerimech F, Arab J, Siroux V, de Nadai P, Tscipoulos A et al. Blood eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin are associated with different asthma expression and evolution in adults. *Thorax*. 2022;77(6):552–562. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217343>.
- An J, Lee JH, Sim JH, Song WJ, Kwon HS, Cho YS et al. Serum Eosinophil-Derived Neurotoxin Better Reflect Asthma Control Status Than Blood Eosinophil Counts. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2681–2688.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.035>.
- Howarth P, Quirce S, Papi A, Israel E, Mallett S, Bates S et al. Eosinophil-derived neurotoxin and clinical outcomes with mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2020;75(8):2085–2088. <https://doi.org/10.1111/all.14266>.
- Nordenmark LH, Hellqvist Å, Emson C, Diver S, Porsbjerg C, Griffiths JM et al. Tezepelumab and mucus plugs in patients with moderate-to-severe asthma. *NEJM Evid*. 2023;2(10):EVID0a2300135. <https://doi.org/10.1056/EVID0a2300135>.
- Jang JH, Woo SD, Lee Y, Kim CK, Shin YS, Ye YM, Park HS. Changes in Type 2 Biomarkers After Anti-IL5 Treatment in Patients With Severe Eosinophilic Asthma. *Asthma Immunol Res*. 2021;13(2):330–338. <https://doi.org/10.4168/air.2021.13.2.330>.
- Lee Y, Lee JH, Yang EM, Kwon E, Jung CG, Kim SC et al. Serum Levels of Eosinophil-Derived Neurotoxin: A Biomarker for Asthma Severity in Adult Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(3):394–405. <https://doi.org/10.4168/air.2019.11.3.394>.
- Rodriguez del Rio P, Liu AH, Borres MP, Södergren E, Iachetti F, Casale TB. Asthma and Allergy: Unravelling a Tangled Relationship with a Focus on New Biomarkers and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3881. <https://doi.org/10.3390/ijms23073881>.
- Nazaroff CD, LeSuer WE, Masuda MY, Pyon G, Lacy P, Jacobsen EA. Assessment of Lung Eosinophils In Situ Using Immunohistological Staining. *Methods Mol Biol*. 2021;2223:237–266. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1001-5_17.
- Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, Ntontsi P, Fouka E, Papakosta D et al. Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. *J Pers Med*. 2022;12(7):1093. <https://doi.org/10.3390/jpm12071093>.
- Tang M, Charbit AR, Johansson MW, Jarjour NN, Denlinger LC, Raymond WW et al. Utility of eosinophil peroxidase as a biomarker of eosinophilic inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(3):580–591.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.023>.
- Shah SN, Grunwell JR, Mohammad AF, Stephenson ST, Lee GB, Vickery BP, Fitzpatrick AM. Performance of Eosinophil Cationic Protein as a Biomarker in Asthmatic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2761–2769.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.053>.
- Kobayashi K, Nagase H, Sugimoto N, Yamamoto S, Tanaka A, Fukunaga K et al. Mepolizumab decreased the levels of serum galectin-10 and eosinophil cationic protein in asthma. *Asia Pac Allergy*. 2021;11(3):e31. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2021.11.e31>.
- Franceschi E, Drick N, Fuge J, Welte T, Suhling H. Eosinophilic cationic protein as marker for response to antibody therapy in severe asthma. *ERJ Open Res*. 2022;8(3):00138-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00138-2022>.
- Laorden D, Hernández I, Domínguez-Ortega J, Romero D, Álvarez-Sala R, Quirce S. A real-life cohort of mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2024;56(4):169–175. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.289>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Н. Титова, Н.А. Кузубова

Написание текста – Е.С. Лебедева, Н.А. Кузубова

Сбор и анализ материала – Е.С. Лебедева, Н.А. Кузубова

Редактирование – О.Н. Титова, Н.А. Кузубова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева

Contribution of authors:*Concept of the article* – **Olga N. Titova, Nataliya A. Kuzubova***Text development* – **Elena S. Lebedeva, Nataliya A. Kuzubova***Collection and processing of material* – **Elena S. Lebedeva, Nataliya A. Kuzubova***Editing* – **Olga N. Titova, Nataliya A. Kuzubova***Approval of the final version of the article* – **Olga N. Titova, Nataliya A. Kuzubova, Elena S. Lebedeva****Информация об авторах:****Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titovaon@spb-gmu.ru**Кузубова Наталия Анатольевна**, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kuzubova@mail.ru**Лебедева Елена Сергеевна**, к.б.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; osmelena@mail.ru**Information about the authors:****Olga N. Titova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute for Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titovaon@spb-gmu.ru**Nataliya A. Kuzubova**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director of Science, Research Institute for Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kuzubova@mail.ru**Elena S. Lebedeva**, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; osmelena@mail.ru

Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: показания и критерии эффективности

С.Н. Буйнова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2603-0051>, 33s1@rambler.ru

В.М. Шинкарева², <https://orcid.org/0000-0002-3417-0425>, shinkareva@igodkb.ru

И.Н. Трофименко¹, <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>, tin11@mail.ru

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100

² Иркутская государственная областная детская клиническая больница; 664003, Россия, Иркутск, бульвар Гагарина, д. 4

Резюме

Бронхиальная астма является одним из самых частых хронических заболеваний у детей. Тяжелая астма определяется Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом как астма, которая требует лечения высокими дозами комбинированной терапии ингаляционными кортикостероидами в сочетании с длительно действующими бронхолитиками и/или применения системных кортикостероидов или остается неконтролируемой, несмотря на лечение. В структуре степени тяжести тяжелая астма занимает около 5%, но она приводит к максимальному снижению качества жизни, является причиной инвалидности, а также требует значительных затрат ресурсов здравоохранения. Поэтому подбор терапии при тяжелой бронхиальной астме остается важной задачей. Внедрение в практику препаратов моноклональных антител позволяет улучшить контроль тяжелой бронхиальной астмы у детей на 5-й ступени терапии. Первым биологическим препаратом для лечения тяжелой астмы был омализумаб, и за двадцать лет применения показана его эффективность в отношении контроля симптомов, снижения частоты обострений, улучшения функции легких. Нами была проведена оценка эффективности биологической терапии. Терапия омализумабом привела к снижению частоты симптомов, количества обострений, общего IgE и улучшению функции легких по данным спирографии. Тяжелые реакции на препарат не отмечались. В статье приведен клинический пример длительного применения омализумаба у пациента с тяжелой бронхиальной астмой, что позволило достичь контроля над заболеванием, улучшить качество жизни и снизить объем базисной терапии, при этом нежелательных реакций на препарат зафиксировано не было.

Ключевые слова: контроль бронхиальной астмы, биологическая терапия, омализумаб, функция легких, общий IgE, дневные и ночные симптомы, безопасность

Для цитирования: Буйнова СН, Шинкарева ВМ, Трофименко ИН. Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: показания и критерии эффективности. *Медицинский совет*. 2025;19(9):18–23. <https://doi.org/10.21518/ms2025-065>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biological therapy of severe bronchial asthma in children: Indications and effectiveness criteria

Svetlana N. Buynova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2603-0051>, 33s1@rambler.ru

Vera M. Shinkareva², <https://orcid.org/0000-0002-3417-0425>, shinkareva@igodkb.ru

Irina N. Trofimenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>, tin11@mail.ru

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Yubileiny Microdistrict, Irkutsk, 664049, Russia

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4, Gagarin Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Bronchial asthma is one of the most common chronic diseases in children. Severe asthma is defined by the European Respiratory Society and American Thoracic Society as asthma that requires treatment with high-dose combination therapy of inhaled corticosteroids in combination with long-acting bronchodilators and/or with the use of systemic corticosteroids, or remains uncontrolled despite treatment. In the structure of severity, severe asthma occupies about 5%, but it leads to a maximum decrease in quality of life, causes disability, and also requires significant expenditure of health care resources. Therefore, selection of therapy for severe bronchial asthma remains an important task. The introduction of monoclonal antibody drugs into practice makes it possible to improve the control of severe bronchial asthma in children at the 5th stage of therapy. The first biological drug to treat severe asthma was Omalizumab, and over twenty years of its use has been shown to be effective in controlling symptoms, reducing the frequency of exacerbations, and improving lung function. Our study assessed the effectiveness of biological therapy. Treatment with omalizumab led to a reduction in the frequency of symptoms, number of exacerbations, total IgE, and improvement of lung function as assessed by spirometry. No severe reactions to the drug were observed. The article presents a clinical example of long-term use of omalizumab in a patient with severe bronchial asthma, which made it possible to achieve control over the disease, improve quality of life and reduce the volume of basic therapy, while no adverse reactions to the drug were recorded.

Keywords: bronchial asthma control, biological therapy, omalizumab, lung function, total IgE, day and night symptoms, safety

For citation: Buynova SN, Shinkareva VM, Trofimenko IN. Biological therapy of severe bronchial asthma in children: Indications and effectiveness criteria. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-065>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – наиболее частое хроническое неинфекционное заболевание у детей, приводящее к нарушению качества жизни, инвалидности и другим неблагоприятным исходам [1, 2]. В России, по эпидемиологическим данным, распространенность БА среди детей и подростков составляет около 10% [3]. Начавшись в детском возрасте, воспаление бронхов приводит к их ремоделированию, нарушая развитие легких, что способствует дальнейшему ухудшению функции внешнего дыхания у детей, а затем и у взрослых [4–6]. Астма у детей – сложное и неоднородное заболевание, при этом его течение значительно варьирует в зависимости от возраста, степени тяжести, спектра сенсибилизации и других факторов, что требует особых подходов к диагностике и лечению пациентов. Особое внимание уделяется клиническому фенотипу тяжелой БА, которая занимает небольшую долю в структуре тяжести (от 2 до 5%), но на нее приходится более 80% общих затрат на лечение астмы [7, 8]. Тяжелая астма определяется Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом (ATS/ERS) как астма, требующая комбинированной терапии высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и вторым контролирующим препаратом и/или системными кортикостероидами для поддержания контроля симптомов, или течение астмы остается неконтролируемым, несмотря на эту терапию [9]. Дети с тяжелой астмой подвержены повышенному риску неблагоприятных исходов, включая побочные эффекты, связанные с приемом лекарств, опасные для жизни обострения и ухудшение качества жизни. У детей и подростков тяжелая астма в основном характеризуется воспалением Th2-типа, при котором традиционно применяются кортикостероиды [10]. Однако в этой возрастной группе высокая доза ИГКС в сочетании с системными кортикостероидами иногда приводит к побочным эффектам, таким как снижение минеральной плотности костной ткани и скорости роста. Поэтому таргетные препараты могут быть эффективными и безопасными вариантами дополнительной терапии БА для детей и подростков. Для терапии астмы на 5-й ступени показаны препараты моноклональных антител к IgE, интерлейкинам-4 и -5 и к рецептору интерлейкина-5 [11, 12]. У детей выбор биологических препаратов ограничен возрастом: омализумаб и меполизумаб разрешены к применению с 6 лет, дупилумаб и тезепелумаб – с 12 лет, реслизумаб и бенрализумаб – с 18 лет [13, 14].

Омализумаб был первым биологическим препаратом, разработанным в 2003 г. для лечения астмы у детей старше 12 лет, и уже в 2004 г. он был включен в качестве дополнения к стандартной терапии на 5-й ступени лечения БА. Для детей старше 6 лет препарат был одобрен

в 2016 г. Это гуманизированное моноклональное антитело к Fcε-рецептору свободного IgE, которое предотвращает связывание последнего с высокоаффинным рецептором FcεRI на поверхности тучных клеток, эозинофилов и базофилов, тормозя тем самым каскад аллергического воспаления T1-типа. Омализумаб также снижает экспрессию самих рецепторов FcεRI на базофилах, тучных и дендритных клетках, что предотвращает высвобождение цитокинов Th2-типа иммунного ответа [15]. Блокирование рецепторов IgE нормализует сниженную в ходе аллергического воспаления выработку IFN-α из плазмацитоидных дендритных клеток, приводит к профилактическому воздействию омализумаба на респираторные вирус-ассоциированные обострения, что особенно важно у детей с сезонными обострениями БА [16]. Реализация этих механизмов приводит к улучшению течения астмы, снижению частоты обострений и госпитализаций, повышению функции легких и качества жизни [17], также к улучшению контроля над заболеванием и, как следствие, снижению объема базисной терапии (ингаляционных и пероральных кортикостероидов) [18].

Согласно инструкции, в России омализумаб может быть назначен пациентам 6 лет и старше со среднетяжелой или тяжелой атопической БА, не достигающим контроля на фоне комбинированной терапии ИГКС в комбинации с бронхолитиками и/или приема системных кортикостероидов. Препарат следует вводить подкожно каждые 2–4 нед., используя для расчета дозировки нормограмму на основе веса и уровня сывороточного IgE до лечения.

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА У ДЕТЕЙ

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности омализумаба у 419 детей показано значительное сокращение количества дней с симптомами астмы (с 1,96 до 1,48 дня за 2-недельный интервал, снижение на 24,5%, $p < 0,001$), количества детей, у которых было одно или несколько обострений (с 48,8 до 30,3%, $p < 0,001$), при снижении потребности в ИГКС (доза, эквивалентная будесониду, 663 мкг в день в группе омализумаба против 771 мкг в день в группе плацебо). Никаких различий в отношении безопасности между двумя группами отмечено не было [19].

В систематическом обзоре, посвященном эффективности омализумаба у 627 детей и подростков с тяжелой аллергической астмой, на основании результатов 4 рандомизированных клинических исследований показано снижение обострений от 31 до 44% [20].

Несмотря на то что у взрослых пациентов с тяжелой БА во многих исследованиях показано снижение потребности в пероральных кортикостероидах вплоть до их полной

отмены на фоне лечения омализумабом [21, 22], в педиатрии таких работ мало в связи с редким назначением этой группы препаратов у детей и подростков. Неконтролируемое 16-недельное исследование омализумаба у 34 детей (в возрасте от 5 до 16 лет) с астмой, зависимой от пероральных кортикостероидов, показало, что применение омализумаба снизило среднюю суточную потребность в преднизолоне (средняя суточная доза снизилась с 20 до 5 мг, $p < 0,0001$), улучшило качество жизни ($p < 0,0001$) и контроль астмы ($p = 0,0001$) [23].

В наблюдательном исследовании без группы сравнения, включавшем 7 детей со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА, на фоне применения омализумаба в течение 13 мес. отмечалось значимое уменьшение частоты дневных симптомов ($Z = 2,3664$; $p = 0,0179$), уменьшение частоты ночных симптомов ($Z = 2,2678$; $p = 0,0233$), повышение физической активности ($Z = 2,3664$; $p = 0,0179$), уменьшение потребности в бронхолитиках ($Z = 2,3664$; $p = 0,0179$), а также уменьшение объема базисной противовоспалительной терапии со снижением дозы ИГКС у 71,43% пациентов (5 детей) [24]. В аналогичном исследовании, включающем 23 ребенка с неконтролируемой астмой, на фоне применения омализумаба достоверно улучшились клинико-функциональные показатели, что позволило снизить дозы ИГКС с высоких до средних через 6 мес. от начала лечения у 60,9%. При этом 26,1% детей перешли с комбинированной терапии на монотерапию средними дозами ИГКС [25].

Есть данные об уменьшении патологического ремоделирования дыхательных путей при длительном применении омализумаба (данные получены по результатам биопсии и мультиспиральной компьютерной томографии у взрослых; у детей такие исследования не проводились) [21–26].

Вопросы безопасности омализумаба были широко изучены и обобщены во многих исследованиях [27, 28]. Наиболее распространенными были местные реакции (боль в месте инъекции и кожные реакции). Небольшой риск анафилаксии, связанной с омализумабом (0,1–0,2%), был описан у взрослых и подростков, получающих анти-IgE-терапию, особенно в подгруппе пациентов с анамнезом анафилаксии. В литературе не зарегистрированы анафилаксия и другие серьезные нежелательные явления при применении омализумаба у детей в возрасте 6–11 лет [15]. Также у детей и взрослых не отмечено повышения риска злокачественных новообразований при приеме омализумаба [15].

В нашем исследовании, посвященном влиянию омализумаба на течение тяжелой неконтролируемой БА у 8 детей от 6 до 18 лет, получено улучшение контроля над заболеванием за счет снижения как дневных, так и ночных симптомов и уменьшения количества обострений, особенно требующих госпитализации. Это позволило снизить объем базисной терапии и улучшить качество жизни детей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве примера приведем клинический случай пациента П. А. С., 13 лет, с диагнозом: бронхиальная астма, atopическая, тяжелой степени тяжести, неконтролируемая,

персистирующее круглогодичное течение с сезонными обострениями, нарушение ФВД по обструктивному типу 1-й ст. Сопутствующие диагнозы: аллергический ринит, персистирующее круглогодичное течение с сезонными обострениями, средней степени тяжести; atopический дерматит, лихеноидная форма, очаговый процесс легкой степени тяжести. Поливалентная аллергия к бытовым (эпидермальные клещи), эпидермальным (эпителий собаки), пыльцевым (пыльца березы, полыни), грибковым (альтернатива) аллергенам.

С 3 мес. мальчик страдает atopическим дерматитом, с 2 лет появились приступы одышки, дистанционные сухие хрипы; 3–4 раза в год болел обструктивными бронхитами. Диагноз «астма» выставлен в 3 года, начата базисная терапия сначала ингаляционными кортикостероидами, затем в комбинации с длительно действующими бронхолитиками. Несмотря на постоянно увеличивающийся объем лечения, достичь контроля над заболеванием не удавалось. В течение последнего года до начала биологической терапии у мальчика отмечались ежедневные жалобы на приступы одышки, свистящего дыхания, кашель, а также ночные пробуждения из-за астмы 1–2 раза в неделю, ограничение физической активности (симптомы появлялись после подъема на 2-й этаж) при высокой потребности в бронхолитиках (табл. 1). В это время пациент получал в качестве базисной терапии сальметерола ксинафоат/флутиказона пропионат 25/125 мкг в одной ингаляции, по 2 вдоха 2 раза в день, дополнительно – флутиказона пропионат 125 мкг по 1 вдоху 2 раза в день. Состояние ухудшалось в период палинации березы (конец апреля – май), а также в осенне-зимний период, обострения часто не купировались амбулаторно и требовали госпитализации с приемом коротких курсов преднизолона.

До лечения общий IgE составил 600 МЕ/мл. Показатели функции внешнего дыхания приведены в табл. 1.

Хотя нарушений в показателях стандартной спирографии не выявлено, проба с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг) оказалась положительной и составила 16% (600 мл). Также выявлен высокий индекс бронхоспазма в бронхомоторном тесте с физической нагрузкой (26,8%) и с холодным воздухом (16%), сопровождавшиеся субъективными ощущениями затрудненного дыхания. Хотя большинство пациентов старше 6 лет могут качественно выполнять спирографию, ее показатели не всегда коррелируют со степенью тяжести астмы у детей и подростков [29, 30], и дополнительные бронхомоторные тесты могут свидетельствовать о высоком риске обострений.

Терапия омализумабом начата в возрасте 13 лет; дозировка рассчитывалась и корректировалась по мере роста ребенка согласно инструкции. На данный момент мальчик получает биологический препарат 44 мес. (более 3,5 лет).

В первые полгода терапии мальчик отметил сокращение количества как дневных (до 1–2 раз в неделю), так и ночных симптомов (до 1–2 раз в месяц), а также значительно повысилась переносимость физической нагрузки (подъем на 3–4-й этаж не вызывал одышки или затрудненного дыхания, через год мальчик стал посещать

● **Таблица 1.** Показатели спирографии пациента П. А. С. до начала биологической терапии
 ● **Table 1.** Spirometry parameters of patient P.A. S. before the start of biological therapy

Показатель	Должные значения	До бронхолитика		После бронхолитика	
		Абсолютные	% к должному	Абсолютные	% к должному
ЖЕЛ	4,93	4,12	84,5	4,25	86,2
ОФВ ₁	4,11	3,31	80,5	3,96	96,5
ФЖЕЛ	4,99	4,18	83,8	4,52	90,6
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	82,3%	79,2%		87,6%	

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

● **Таблица 2.** Показатели спирографии пациента П. А. С. после начала биологической терапии
 ● **Table 2.** Spirometry parameters of patient P.A. S. after the start of biological therapy

Показатель	Должные значения	До бронхолитика		После бронхолитика	
		Абсолютные	% к должному	Абсолютные	% к должному
ЖЕЛ	4,98	4,44	89,2	4,46	86,2
ОФВ ₁	4,25	3,79	89,2	3,92	96,5
ФЖЕЛ	5,12	4,68	91,5	4,80	93,8
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	83,0%	80,1%		81,7	

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

уроки физкультуры). За первый год лечения омализумабом количество обострений снизилось до одного в год (обострение было связано с периодом палинции деревьев) и не требовало госпитализации и приема системных кортикостероидов.

Данные спирографии остались практически без изменений (табл. 2), но уменьшилась вариабельность в пробе с бронхолитиком (13% или 130 мл). На фоне улучшения контроля астмы удалось уменьшить объем терапии: снижать дозировку мы начинали через 18–24 мес. от начала лечения омализумабом по принципам ступенчатой терапии (на 25–50% объема, если предыдущие 6 мес. сохранялось контролируемое течение заболевания). Через 6 мес. снова проводили оценку состояния пациента и снова постепенно снижали объем терапии. В настоящее время пациент получает формотерол/будесонид 4,5/80 мкг в одной ингаляции, по 4 вдоха в сутки на постоянной основе, и этот же препарат в качестве скоромощного. Нежелательных явлений за время лечения омализумабом у данного пациента зафиксировано не было. Учитывая спектр сенсibilизации, течение заболевания, показатели спирометрии позволяют начать ребенку

аллерген-специфическую иммунотерапию (планируется вначале лечение аллергеном пыльцы березы как наиболее значимым клинически, затем – дерматофагоидных клещей) на фоне продолжения таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За 20-летний период применения омализумаба в педиатрии хорошо разработаны показания, дозировки и схемы лечения БА у детей. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности биологической терапии на этапе, когда достигнуты высокие дозы традиционной терапии, и дальнейшее их увеличение сопряжено со значительным риском нежелательных явлений. Наш опыт длительного применения омализумаба у пациента с тяжелой БА показал, что это безопасный и эффективный метод лечения, позволяющий достичь контроля у детей на 5-й ступени заболевания без увеличения риска побочных реакций.

Поступила / Received 30.09.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2025
 Принята в печать / Accepted 12.02.2025

Список литературы / References

1. Szeftler SJ, Fitzgerald DA, Adachi Y, Doull U, Fischer GB, Fletcher M et al. A worldwide charter for all children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1282–1292. <https://doi.org/10.1002/ppul.24713>.
2. Haktanir Abul M, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol Int.* 2019;68(2):150–157. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.007>.
3. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet.* 2021;398(10311):1569–1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01450-1).
4. Tsuge M, Ikeda M, Tsukahara H. Novel Lung Growth Strategy with Biological Therapy Targeting Airway Remodeling in Childhood Bronchial Asthma. *Children.* 2022;9(8):1253. <https://doi.org/10.3390/children9081253>.
5. Glasser SW, Hardie WD, Hagood JS. Pathogenesis of Interstitial Lung Disease in Children and Adults. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010;23(1):9–14. <https://doi.org/10.1089/ped.2010.0004>.
6. Ubags NDJ, Alejandro Alcazar MA, Kallapur SG, Knapp S, Lanone S, Lloyd CM et al. Early origins of lung disease: towards an interdisciplinary approach. *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):200191. <https://doi.org/10.1183/16000617.0191-2020>.

7. Pamuk G, Le Bourgeois M, Abou Taam R, de Blic J, Delacourt C, Lezmi G. The economic burden of severe asthma in children: a comprehensive study. *J Asthma*. 2021;58(11):1467–1477. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1802747>.
8. Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1032–1044. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30399-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30399-4).
9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
10. Howell I, Howell A, Pavord ID. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *J Exp Med*. 2023;220(7):e20221212. <https://doi.org/10.1084/jem.20221212>.
11. Santos-Valente E, Buntrock-Döpke H, Abou Taam R, Arasi S, Bakirtas A, Lozano Blasco J et al. Biologicals in childhood severe asthma: the European PERMEABLE survey on the status quo. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00143–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00143-2021>.
12. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol*. 2020;11:603312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603312>.
13. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAAI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1043–1057. <https://doi.org/10.1111/all.14235>.
14. Tenero L, Rossignoli S, Piacentini G. Severe asthma: When to resort to biological agents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl. 24):37–39. <https://doi.org/10.1111/pai.13162>.
15. Marseglia GL, Licari A, Tosca MA, Ciprandi G. Biologicals to Treat Severe Asthma in Children and Adolescents: A Practical Update. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33(4):168–176. <https://doi.org/10.1089/ped.2020.1212>.
16. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476–1485. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.008>.
17. Incorvaia C, Mauro M, Makri E, Leo G, Ridolo E. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. *Biologics*. 2018;12:135–142. <https://doi.org/10.2147/BTT.180846>.
18. Domingo C, Mirapeix RM, González-Barcala FJ, Forné C, García F. Omalizumab in Severe Asthma: Effect on Oral Corticosteroid Exposure and Remodeling. A Randomized Open-Label Parallel Study. *Drugs*. 2023;83(12):1111–1123. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01905-5>.
19. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005–1015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009705>.
20. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:49. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00442-0>.
21. Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, Ortiz B, Trzaskoma BL, Stephenson P et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):190–196. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.11.016>.
22. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520–528. <https://doi.org/10.1159/000334701>.
23. Brodli M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012;97(7):604–609. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301570>.
24. Файзуллина РМ, Санникова АВ, Шангареева ЗА, Абсаямова НТ, Валева ЖА. Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):134–140. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-134-140>.
25. Зайцева СВ, Томилова АЮ, Зайцева ОВ, Воронина ОБ, Муртазаева ОА, Мухортых ВА, Цымбал ИН. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(6):460–468. <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2325>.
26. Zaytseva SV, Tomilova AU, Zaytseva OV, Voronina OB, Murtazaeva OA, Mukhortykh VA, Tsybalyan IN. Genetically Engineered Biologic Drugs in Management of Children with Bronchial Asthma. *Pediatric Pharmacology*. 2021;18(6):460–468. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2325>.
27. Zastrzeżyńska W, Przybyszowski M, Bazan-Socha S, Gawlewicz-Mroccka A, Sadowski P, Okoń K et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J Asthma*. 2020;57(5):468–477. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1585872>.
28. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1224–1233. <https://doi.org/10.1183/09031936.00149812>.
29. Шнайдер КО, Максимов МЛ, Романов БК. Безопасность применения омализумаба в лечении бронхиальной астмы среднетяжелой и тяжелой степени. *Российский медицинский журнал*. 2022;28(1):89–98. <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>.
30. Shnaider KO, Maksimov ML, Romanov BK. Safety of omalizumab in the treatment of moderate-to-severe bronchial asthma. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2022;28(1):89–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>.
31. Khaleva E, Rattu A, Brightling C, Bush A, Bossios A, Bourdin A et al. Development of Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma (COMSA). *Eur Respir J*. 2023;61(4):2200606. <https://doi.org/10.1183/13993003.00606-2022>.
32. Licari A, Manti S, Chiappini E, Ciprandi G, Marseglia GL. Severe asthma in children: Current goals and unmet needs. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl. 24):40–42. <https://doi.org/10.1111/pai.13168>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Буйнова, И.Н. Трофименко
 Концепция и дизайн исследования – С.Н. Буйнова, И.Н. Трофименко
 Написание текста – С.Н. Буйнова
 Сбор и обработка материала – В.М. Шинкарева
 Обзор литературы – С.Н. Буйнова
 Анализ материала – С.Н. Буйнова, В.М. Шинкарева
 Статистическая обработка – С.Н. Буйнова
 Редактирование – С.Н. Буйнова
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Буйнова, И.Н. Трофименко

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana N. Buynova, Irina N. Trofimenko
 Study concept and design – Svetlana N. Buynova, Irina N. Trofimenko
 Text development – Svetlana N. Buynova
 Collection and processing of material – Vera M. Shinkareva
 Literature review – Svetlana N. Buynova
 Material analysis – Svetlana N. Buynova, Vera M. Shinkareva
 Statistical processing – Svetlana N. Buynova
 Editing – Svetlana N. Buynova
 Approval of the final version of the article – Svetlana N. Buynova, Irina N. Trofimenko

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Буйнова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100; 33s1@rambler.ru

Шинкарева Вера Михайловна, врач отделения эндокринологии, Иркутская государственная областная детская клиническая больница; 664003, Россия, Иркутск, бульвар Гагарина, д. 4; shinkareva@igodkb.ru

Трофименко Ирина Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100; tin11@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana N. Buynova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Yubileiny Microdistrict, Irkutsk, 664049, Russia; 33s1@rambler.ru

Vera M. Shinkareva, Doctor of the Department of Endocrinology, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4, Gagarin Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia; shinkareva@igodkb.ru

Irina N. Trofimenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Yubileiny Microdistrict, Irkutsk, 664049, Russia; tin11@mail.ru

Клинический случай включения тезепелумаба в лечение тяжелой не-T2 бронхиальной астмы

В.В. Гайнитдинова^{1✉}, ivv_08@mail.ru, З.М. Мерзоева¹, Г.С. Нуралиева¹, Е.С. Соколова¹, Т.У. Богатырева¹, А.Е. Шмидт¹, 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

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, от которого страдают порядка 339 млн человек по всему миру. У большинства пациентов астму можно контролировать с помощью стандартных методов лечения, включая ингаляционные кортикостероиды (ИГКС), бета-агонисты длительного действия (β2-агонисты длительного действия), антихолинергические препараты длительного действия (АХДД) и пероральные антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Для более тяжелых случаев, которые остаются неконтролируемыми при стандартном лечении, в настоящее время доступна генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ). Существующие генно-биологические препараты подавляют только определенные молекулярные мишени, такие как IgE и цитокины профиля Т-2 воспаления, подходят для небольшой группы пациентов с тяжелой формой астмы и неэффективны при неаллергических или неэозинофильных фенотипах (не Т2) астмы. Однако эти биологические препараты подходят только для группы пациентов с тяжелой Т-2 БА и неэффективны при неаллергических или неэозинофильных фенотипах астмы. Неоднородная реакция на лечение астмы напрямую связана с различиями в характере воспаления дыхательных путей, активации иммунных клеток и чувствительности к глюкокортикоидам. Тезепелумаб – это первое в своем классе моноклональное антитело к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLP), которое назначается при ТБА, независимо от эндотипа воспаления. В представленном клиническом наблюдении включение тезепелумаба в лечение тяжелой неатопической неэозинофильной (не Т-2) неконтролируемой астмы привело к полному контролю симптомов БА, значительному улучшению функции внешнего дыхания и не вызвало нежелательных явлений. Полученные данные совпали с результатами проведенных исследований.

Ключевые слова: тимический стромальный лимфопоэтин, генно-инженерная биологическая терапия, анти-TSLP терапия, неконтролируемая астма, неэозинофильный эндотип воспаления

Для цитирования: Гайнитдинова ВВ, Мерзоева ЗМ, Нуралиева ГС, Соколова ЕС, Богатырева ТУ, Шмидт АЕ, Авдеев СН. Клинический случай включения тезепелумаба в лечение тяжелой не-T2 бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2025;19(9):24–29. <https://doi.org/10.21518/ms2025-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of integrating tezepelumab in the treatment of non-T2 severe bronchial asthma

Viliya Gaynitdinova^{1✉}, ivv_08@mail.ru, Zamira M. Merzhoeva¹, Galiya S. Nuralieva¹, Elizaveta S. Sokolova¹, Tamara U. Bogatyreva¹, Anna E. Shmidt¹, 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

Asthma is a heterogeneous disease that affects approximately 339 million people worldwide. In most patients, asthma can be controlled with standard treatments, including inhaled corticosteroids (ICS), long-acting beta-agonists (LABs), long-acting anticholinergics (LACs), and oral leukotriene receptor antagonists. For more severe cases that remain uncontrolled with standard treatment, gene-engineered therapies (GEBTs) are now available. Existing gene-engineered therapies only inhibit specific molecular targets, such as IgE and T-2 inflammatory cytokines, are suitable for a small subset of patients with severe asthma, and are ineffective in non-allergic or non-eosinophilic (non-T2) asthma phenotypes. However, these biological drugs are only suitable for a group of patients with severe T-2 bronchial asthma and are ineffective in non-allergic or non-eosinophilic asthma phenotypes. Heterogeneous response to asthma treatment is directly related to differences in the nature of airway inflammation, immune cell activation, and glucocorticoid sensitivity. Tezepelumab is a first-in-class monoclonal antibody to thymic stromal lymphopoietin (TSLP) that is prescribed for severe asthma, regardless of the endotype of inflammation. In the presented clinical observation, the inclusion of tezepelumab in the treatment of severe non-atopic non-eosinophilic (non-T-2) uncontrolled asthma led to complete control of asthma symptoms, significant improvement in respiratory function, and did not cause adverse events. The data obtained coincided with the results of the studies.

Keywords: thymic stromal lymphopoietin, genetically engineered biological therapy, anti-TSLP therapy, uncontrolled asthma, eosinophilic endotype of inflammation

For citation: Gaynitdinova VV, Merzhoeva ZM, Nuralieva GS, Sokolova ES, Bogatyreva TU, Shmidt AE, Avdeev SN. Clinical case of integrating tezepelumab in the treatment of non-T2 severe bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-121>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, от которого страдают порядка 339 млн человек по всему миру (GINA) [1–3]. У большинства пациентов астму можно контролировать с помощью общепринятых методов лечения, включая ингаляционные кортикостероиды (ИГКС), бета-агонисты длительного действия (β2-агонисты длительного действия), антихолинергические препараты длительного действия (АХДД) и пероральные антагонисты лейкотриеновых рецепторов [4, 5]. Для более тяжелых случаев, которые остаются неконтролируемыми при стандартном лечении, в настоящее время доступны биологические методы лечения [6, 7]. Существующие генно-биологические препараты подавляют только определенные молекулярные мишени, в том числе IgE и цитокины профиля Т-2 воспаления, такие как интерлейкин-4 (ИЛ), ИЛ-5, ИЛ-13 и их соответствующие рецепторы, приносят пользу только определенному фенотипу пациентов. Однако эти биологические препараты подходят только для небольшой группы пациентов с тяжелой формой астмы и неэффективны при неаллергических или незозинофильных фенотипах астмы. Неоднородная реакция на лечение астмы, вероятно, напрямую связана с различиями в характере воспаления дыхательных путей, активации иммунных клеток и чувствительности к глюкокортикоидам. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в новых методах лечения, которые были бы эффективны для более широкой группы астматиков [8, 9].

Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) – это вырабатываемый эпителиальными клетками цитокин, который опосредует иммунный ответ на вдыхаемые вредные вещества, такие как аллергены, органические и неорганические загрязнители, и приводит к каскаду последующих воспалительных процессов, связанных с патофизиологией астмы [10]. У пациентов с астмой было обнаружено, что титры TSLP коррелируют с обструкцией дыхательных путей, тяжестью заболевания и устойчивостью к глюкокортикоидам. Кроме того, было обнаружено, что TSLP является фактором, вызывающим воспаление 2-го типа в дыхательных путях, а также опосредует взаимодействие между структурными клетками дыхательных путей и иммунными клетками, которое не полностью обусловлено воспалением 2-го типа [9, 11, 12].

Тезепелумаб – это первое в своем классе моноклональное антитело IgG2 человека, которое связывается с TSLP, предотвращая его взаимодействие с комплексом рецепторов TSLP. Ранние исследования показали, что тезепелумаб связан со значительно положительным результатом в лечении тяжелой неконтролируемой астмы. За

ними последовали рандомизированные клинические исследования (РКИ), изучавшие влияние тезепелумаба на ежегодную частоту обострений среди других результатов [13–15]. Однако сохраняется значительная потребность в более обширных данных для руководства будущими исследованиями и клиническим применением.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем применение тезепелумаба у пациентки с тяжелой неконтролируемой не Т-2 астмой.

Пациентка 78 лет обратилась в июне 2024 г. с жалобами на приступы удушья (4–5 в течение суток), провоцируемые физической нагрузкой, резкими запахами, одышкой при незначительной физической нагрузке, кашель с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты.

Первое упоминание о бронхиальной астме появилось в 2015 г., когда к обострениям хронического бронхита присоединился выраженный бронхообструктивный синдром. Базисную терапию на постоянной основе в тот период не принимала. После долгой ремиссии клинические проявления астмы возобновились в 2021 г. после перенесенного COVID-19 (по данным МСКТ поражение легких составляло 18%). Приступы удушья появились в течение 3 мес. после выздоровления и, несмотря на использование различных комбинаций тройной терапии (средние дозы ИГКС / ДДБА, тиотропия бромид; фиксированной комбинации вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фураат), их частота и тяжесть усиливались. В 2022 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) течение астмы ухудшилось, в период 2023–2024 гг. периодически назначались системные глюкокортикостероиды (СГКС), антибиотики, проводилась санационная фибробронхоскопия (ФБС). В общем анализе крови с 2015 г. абсолютный уровень эозинофилов >300 клеток в 1 мкл и повышенный уровень IgE не регистрировались; по данным МСКТ органов грудной клетки (ОГК) – признаки хронического бронхита, бронхиолита, цилиндрические бронхоэктазы. Последняя госпитализация по поводу обострения астмы на фоне базисной терапии (будесонид / формотерол 4,5/160 мкг 2 раза в сут. + по требованию; тиотропия бромид 2,5 мкг 2 вдоха) в апреле 2024 г. В связи с обострением получала дексаметазон, амикацин, короткодействующие бронхолитики и будесонид через небулайзер с непродолжительным эффектом. Госпитализирована для решения вопроса о необходимости генно-биологической терапии.

Из анамнеза жизни известно, что у пациентки гипертоническая болезнь, ИБС, сахарный диабет 2-го типа (принимает

Тражента, Диабетон), катаракта хрусталика, гипотиреоз; коксоартроз правого тазобедренного сустава; стаж курения более 15 лет по 2–3 сигареты в день (ИК 2,2 пачка/лет) и наличие профессиональной вредности (работала фельдшером-лаборантом, более 15 лет контактировала с реактивами и хлорсодержащими дезинфицирующими средствами).

При объективном обследовании состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, нормальной влажности. Грудная клетка цилиндрической формы, при пальпации безболезненная. Перкуторно легочный звук с коробочным оттенком. Аускультивно дыхание жесткое, равномерно ослаблено, масса разнокалиберных сухих свистящих хрипов по легочным полям, ЧДД 23 в мин, SpO_2 в покое 95%. ACQ-5 – 21 балл. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 85 ударов в мин, АД 140/90 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот безболезненный, мягкий, участвует в дыхании. Печень безболезненная при пальпации, размеры по Курлову 11×10×9 см. Желчный пузырь не пальпируется. Симптом Орнтера отрицательный. Селезенка 6×7 см. Стул в норме, отеков нет.

По результатам лабораторно-инструментального обследования в общем анализе мокроты лейкоциты сплошь покрывают все поля зрения и гнойный характер; единичные эозинофилы в поле зрения. В крови при поступлении показатели в пределах нормы, эозинофилы 10 клеток в одном мкл; в биохимическом крови без особенностей, СРБ 12,3 мг/мл.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) показало снижение ФЖЕЛ до 1,39 л (57%), ОФВ1 до 0,78 л (44%), СОС 25–75% – до 0,38 л (25%), индекса Тиффно до 56,1 и слабо положительный ответ на пробу с бронхолитиком – прирост ОФВ1 составил 15 мл (8,4%).

Компьютерная томография органов грудной полости выявила мелкоочаговые центрилобулярные уплотнения по типу «дерево в почках», перибронхиальные участки «матового стекла» небольшой протяженности. Утолщение стенок бронхов, цилиндрические бронхоэктазы в S4-S5-9-10 обоих легких. Катаракта хрусталика.

На основании представленных данных поставлен основной диагноз: «Бронхиальная астма, неэозинофильная, с поздним дебютом, тяжелое течение, неконтролируемая. Гиперреактивность дыхательных путей». Сопутствующий диагноз: «Гипертоническая болезнь 2-й ст., риск IV. ИБС, стенокардия напряжения, ФК II ст. Сахарный диабет 2-го типа. Коксоартроз правого тазобедренного сустава».

Учитывая тяжесть течения БА, неконтролируемое течение, коморбидные состояния, вызванные частым приемом СКС, была инициирована таргетная терапия бенрализумабом 30 мг подкожно (п/к). Введение препарата перенесла удовлетворительно, однако частота приступов удушья, одышка, кашель и сухие свистящие хрипы сохранились. В связи с этим было принято решение поменять стратегию генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) и назначить тезепелумаб 210 мг п/к. Введение тезепелумаба произвели через 4 нед.

Клиническое улучшение отмечено после первого введения тезепелумаба: в течение недели постепенно исчезли приступы удушья, ночные пробуждения от астмы,

уменьшились одышка и кашель, улучшился показатель ASQ-5 до 10 баллов.

Через 1 мес. и 3 мес. от начала терапии тезепелумабом пациентка отмечает значительное улучшение состояния, качества жизни в связи с исчезновением клинических проявлений бронхиальной астмы, показатель по шкале ASQ-5 составил 4 и 1 балл соответственно (табл. 1).

Проведенная через 1 и 3 мес. спирометрия продемонстрировала значительное улучшение показателей ФВД (табл. 2).

В настоящее время пациентка продолжает прием высоких доз беклометазона / формотерола 6/100 мкг по 2 вдоха 2 раза в сут., тиотропия бромида по 2 вдоха 1 раз в сут. и тезепелумаба 210 мг 1 раз в 4 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном нами случае включение тезепелумаба в лечение тяжелой неатопической неэозинофильной (не T-2) неконтролируемой астмы привело к полному контролю симптомов БА, значительному улучшению функции внешнего дыхания и не вызвало нежелательных явлений.

● **Таблица 1.** Клинический профиль пациента на фоне приема тезепелумаба

● **Table 1.** Clinical profile of the patient while taking tezepelumab

Показатели	Исходно	Через 1 нед.	Через 1 мес.	Через 3 мес.
Уровень контроля астмы (ASQ-5), баллы	21	10	4	1
Ночные пробуждения	3–4	1	0	0
Симптомы утром при пробуждении	+++	+	–	–
Ограничение повседневных обязанностей	+++	++	+	–
Приступы удушья/сут	4–5	1–2	0	0
Хрипы в груди	++++	++	+	–
Потребность в дополнительных ингаляциях в режиме единого ингалятора/сут	4–5	1–2	0	0
Эозинофилы/мкл	10		30	10

● **Таблица 2.** Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне приема тезепелумаба

● **Table 2.** Changes in pulmonary function test results during tezepelumab therapy

Показатели ФВД	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.
ФЖЕЛ, л (%)	1,39 (57)	2,11 (80)	2,55 (105)
ОФВ1, л (%)	0,78 (44)	1,36 (72)	1,70 (96)
Индекс Тиффно	56,1	64,8	66,7
СОС 25–75%, л/с (%)	0,38 (25)	0,80 (53)	1,70 (96)

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, СОС – средняя объемная скорость экспираторного потока на уровне 25–75% ФЖЕЛ.

Полученные данные совпали с результатами проведенных исследований.

В исследовании A. Menzies-Gow et al. показано, что годовая частота обострений астмы при приеме тезепелумаба была значительно ниже, чем при приеме плацебо, среди взрослых и подростков с тяжелой неконтролируемой астмой, в том числе у тех, у кого исходно было низкое количество эозинофилов в крови (<300 клеток на микролитр). При приеме тезепелумаба наблюдалось значительное улучшение объема сформированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), показателей по опроснику контроля астмы – 6 баллов (ACQ-6), стандартизированному опроснику качества жизни при астме для пациентов в возрасте 12 лет и старше (AQLQ (S) +12) и среднему баллу еженедельного дневника симптомов астмы (ASD), а также значительное уменьшение обострений, которые приводили к госпитализации или посещению отделения неотложной помощи по сравнению с плацебо. Частота и типы нежелательных явлений существенно не различались в группах, получавших тезепелумаб и плацебо [16]. Наблюдаемое снижение частоты обострений независимо от исходного уровня эозинофилов в крови подтверждает предыдущие результаты исследования PATHWAY [17]. В настоящее время не доказано, что доступные биологические препараты стабильно снижают частоту обострений у пациентов с уровнем эозинофилов в крови менее 150 клеток на микролитр¹ [18–21].

Тезепелумаб одновременно снижал количество эозинофилов в крови и уровни выдыхаемого оксида азота (Feno) и иммуноглобулина (Ig) E; эти результаты свидетельствуют о том, что препарат подавляет несколько воспалительных процессов. Влияние тезепелумаба на уровни этих биомаркеров может быть связано со снижением уровней ИЛ-5 и ИЛ-13 [22]. Наблюдаемое снижение общего уровня IgE может быть связано со снижением уровней интерлейкина-4 и интерлейкина-13, что приводит к постепенному снижению переключения В-клеток с выработки изотипа IgM на

выработку изотипа IgE [23]. Эти данные подтверждают концепцию о том, что ингибирование TSLP может оказывать более широкое физиологическое воздействие, чем воздействие на отдельные цитокины T-2 профиля.

Роль TSLP как связующего звена между структурными клетками дыхательных путей и иммунными клетками в ответ на раздражители (например, аллергены, вирусы, переносимые по воздуху частицы и травмы) [24] предполагает наличие аллергических и неаллергических механизмов, с помощью которых тезепелумаб может нормализовать локальное воспаление независимо от количества эозинофилов в крови. Ожидается, что блокирование TSLP значительно снизит выработку цитокинов T2-клетками памяти Т-хелперов (Th) 2, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа и тучными клетками при различных видах воспаления. Роль TSLP в опосредовании реакций T2 и Th17 через дендритные клетки, а также взаимодействие между тучными клетками и гладкомышечными клетками дыхательных путей – это механизмы, потенциально связанные с воспалением у людей с низким уровнем эозинофилов [25, 26].

В систематическом обзоре и метаанализе Z. Zoumot et al. собраны завершённые клинические испытания ингибитора TSLP тезепелумаба, демонстрирующие положительные результаты у пациентов с различными фенотипами астмы, значительное снижение частоты обострений, улучшение функции легких, контроль симптомов и качества жизни. Продолжающиеся исследования могут представить дополнительные доказательства того, что тезепелумаб может быть эффективен при долгосрочном лечении более широкой группы пациентов с тяжелой формой астмы [27].

Таким образом, первый представитель класса моноклональных антител к TSLP тезепелумаб продемонстрировал клиническую эффективность у пациента с тяжелой не T-2 астмой.



Поступила / Received 30.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2025

Принята в печать / Accepted 12.03.2025

¹ Evaluation of dupilumab in patients with persistent asthma (Liberty Asthma Quest). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02414854>.

Список литературы / References

1. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>.
2. Trivedi M, Denton E. Asthma in children and adults-what are the differences and what can they tell us about asthma? *Front Pediatr*. 2019;7:256. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00256>.
3. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular targets for biological therapies of severe asthma. *Front Immunol*. 2020;11:603312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603312>.
4. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carrierio V. The role of dupilumab in severe asthma. *Biomedicine*. 2021;9(9):1096. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9091096>.
5. Eger K, Amelink M, Hashimoto S, Hekking PP, Longo C, Bel EH. Overuse of oral corticosteroids, underuse of inhaled corticosteroids, and implications for biologic therapy in asthma. *Respiration*. 2022;101(2):116–121. <https://doi.org/10.1159/000518514>.
6. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res*. 2010;690(1–2):24–39. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005>.
7. Esteban-Gorgojo I, Antolin-Amérigo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2018;11:267–281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>.
8. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir Res*. 2020;21(1):268. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01505-x>.
9. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):845–852. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.010>.
10. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine*. 2015;75(1):68–78. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.05.014>.
11. Li Y, Wang W, Lv Z, Li Y, Chen Y, Huang K et al. Elevated Expression of IL-33 and TSLP in the Airways of Human Asthmatics In Vivo: A Potential Biomarker of Severe Refractory Disease. *J Immunol*. 2018;200(7):2253–2262. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701455>.
12. Corren J, Ambrose CS, Satapa K, Roseti SL, Griffiths JM, Parnes JR, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and Perennial Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(12):4334–4342.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.045>.
13. Corren J, Garcia Gil E, Griffiths JM, Parnes JR, van der Merwe R, Satapa K, O'Quinn S. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(2):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.10.008>.
14. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1299–1312. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00226-5).
15. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma.

- N Engl J Med.* 2021;384(19):1800–1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>.
16. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2017;377(10):936–946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>.
 17. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486–2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>.
 18. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage 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).
 19. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch MF 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).
 20. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):549–556. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5).
 21. Pham T-H, Ren P, Parnes JR, Griffiths JM. Tezepelumab reduces multiple key inflammatory biomarkers in patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 2b PATHWAY study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A2677. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A2677.
 22. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: the immune system in health and disease.* 5th ed. New York: Garland Science; 2001. 910 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27117/>.
 23. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):777–792. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1783242>.
 24. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):777–792. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1783242>.
 25. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, Saga K, Akamatsu T, Nishio A, Chiba T. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):89–100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03151.x>.
 26. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Delespesse G. Thymic stromal lymphopoietin as a mediator of crosstalk between bronchial smooth muscles and mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):958.e2–960.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.01.059>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Гайнитдинова, З.М. Мерзоева
 Концепция и дизайн исследования – В.В. Гайнитдинова, З.М. Мерзоева
 Написание текста – В.В. Гайнитдинова, З.М. Мерзоева
 Сбор и обработка материала – Т.О. Богатырева, Е.С. Соколова
 Обзор литературы – А.Е. Шмидт, Е.С. Соколова
 Анализ материала – Т.О. Богатырева
 Редактирование – Г.С. Нуралиева
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Viliya Gaynitdinova, Zamira M. Merzhoeva
 Concept and design of the study – Viliya Gaynitdinova, Zamira M. Merzhoeva
 Text writing – Viliya Gaynitdinova, Zamira M. Merzhoeva
 Collection and processing of material – Tamara U. Bogatyreva, Elizaveta S. Sokolova
 Literature review – Anna E. Shmidt, Elizaveta S. Sokolova
 Analysis of the material – Tamara U. Bogatyreva
 Editing – Galiya S. Nuralieva
 Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Гайнитдинова Вилия Вилевна, 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/0000-0001-9928-926X>; ivv_08@mail.ru

Мерзоева Замира Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии; заведующая пульмонологическим отделением, 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>; merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru

Нуралиева Галия Сериковна, к.м.н., доцент 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/0000-0002-4726-4906>; nuralieva_g@staff.sechenov.ru

Соколова Елизавета Сергеевна, ординатор 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/0009-0004-9275-2601>; e-li1999@mail.ru

Богатырева Тамара Умаровна, аспирант кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; toma.bogatyreva.97@inbox.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>; shmidt_a_e@staff.sechenov.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; директор НМИЦ 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:

Viliya Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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

Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; nuralieva_g@staff.sechenov.ru

Elizaveta S. Sokolova, Resident of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-9275-2601>; e-li1999@mail.ru

Tamara U. Bogatyreva, Postgraduate Student of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; toma.bogatyreva.97@inbox.ru

Anna E. Shmidt, 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/0000-0002-1314-0091>; shmidt_a_e@staff.sechenov.ru

Sergey N. Avdeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pulmonology Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Director of the National Medical Research Center 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

Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

И.Ю. Мукатова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>, kozlovapulm@gmail.com

А.С. Белевский², pulmobas@yandex.ru

А.С. Серикова¹, <https://orcid.org/0009-0002-7864-2399>, auriniserikova@gmail.com

Г.С. Нуралиева^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>, galia32@yandex.ru

С.Н. Авдеев^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Медицинский университет Астана; 010000, Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, д. 49а

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остаются глобальной проблемой человечества в связи с сохраняющимися высокими уровнями заболеваемости и смертности от этих заболеваний. СОАС является частым коморбидным состоянием при многих заболеваниях, в том числе при хронических бронхолегочных заболеваниях, таких как БА, ХОБЛ и другие, всегда влияя на течение этих заболеваний. Наличие СОАС у таких пациентов связано с прогрессированием заболевания, отсутствием контроля над заболеванием, частыми обострениями и неблагоприятным исходом. Данная категория пациентов трудно поддается стандартному лечению, и достижение контроля над заболеванием у них затруднено. Именно это должно быть ключевым аспектом в рассмотрении целесообразности проведения диагностики на предмет СОАС. Несмотря на наличие имеющихся данных о сочетании СОАС с хроническими заболеваниями легких, практические врачи в большинстве случаев не распознают это заболевание, и пациенты остаются без полноценного лечения. Своевременное выявление и коррекция СОАС могут снизить частоту госпитализаций, улучшить течение БА и ХОБЛ, снизить смертность. Все еще остается актуальным проведение крупных популяционных исследований на выявление коморбидности СОАС при ХОБЛ и астме, что позволит разработать алгоритмы ранней диагностики СОАС с соответствующей коррекцией.

Ключевые слова: нарушение дыхания во сне, хронические бронхолегочные заболевания, РАР-терапия, коморбидные заболевания, контроль над заболеванием

Для цитирования: Мукатова ИЮ, Белевский АС, Серикова АС, Нуралиева ГС, Авдеев СН. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2025;19(9):30–35. <https://doi.org/10.21518/ms2025-123>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obstructive sleep apnea in combination with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Irina Yu. Mukatova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>, kozlovapulm@gmail.com

Andrey S. Belevskiy², pulmobas@yandex.ru

Aurini S. Serikova¹, <https://orcid.org/0009-0002-7864-2399>, auriniserikova@gmail.com

Galiya S. Nuralieva^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>, galia32@yandex.ru

Sergey N. Avdeev^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Astana Medical University; 49a, Beybitshilik St., Astana, 010000, Kazakhstan

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Obstructive sleep apnea is a condition characterized by snoring, periodic collapse of the upper respiratory tract at the level of the pharynx and cessation of pulmonary ventilation with continued respiratory efforts, decreased blood oxygen levels, gross fragmentation of sleep and excessive daytime sleepiness. Bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease

(COPD) remain a global problem for humanity due to persistent high levels of morbidity and mortality from these diseases. OSA is a common comorbid condition in many diseases, including chronic bronchopulmonary diseases such as BA, COPD and others, and always affects the course of these diseases. The presence of OSA in such patients is associated with disease progression, lack of disease control, frequent exacerbations, and an unfavorable outcome. This category of patients is difficult to treat with standard treatment and achieve disease control. This should be the key aspect in considering the appropriateness of diagnostics for obstructive sleep apnea syndrome. Despite the available data on the combination of OSA with chronic lung diseases, practitioners in most cases do not recognize this disease, and patients are left without full treatment. Timely detection and correction of OSA can reduce the frequency of hospitalizations, improve the course of BA and COPD, and reduce mortality. It is still relevant to conduct large population studies to identify the comorbidity of OSA in COPD and asthma, which will allow the development of algorithms for the early diagnosis of OSA with appropriate correction.

Keywords: sleep disordered breathing, chronic bronchopulmonary disease, PAP-therapy, comorbidities, management of the disease

For citation: Mukatova IYu, Belevskiy AS, Serikova AS, Nuralieva GS, Avdeev SN. Obstructive sleep apnea in combination with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-123>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1]. Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine), СОАС подразделяют на три степени тяжести в зависимости от значения индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ): легкая степень СОАС – при $IAГ \geq 5$ и < 15 , умеренная степень СОАС – при $IAГ \geq 15$ и ≤ 30 и тяжелая – при $IAГ > 30/час$ [2].

СОАС является частым коморбидным состоянием при многих заболеваниях, в том числе при хронических бронхолегочных заболеваниях, таких как бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др., и всегда влияет на течение этих заболеваний.

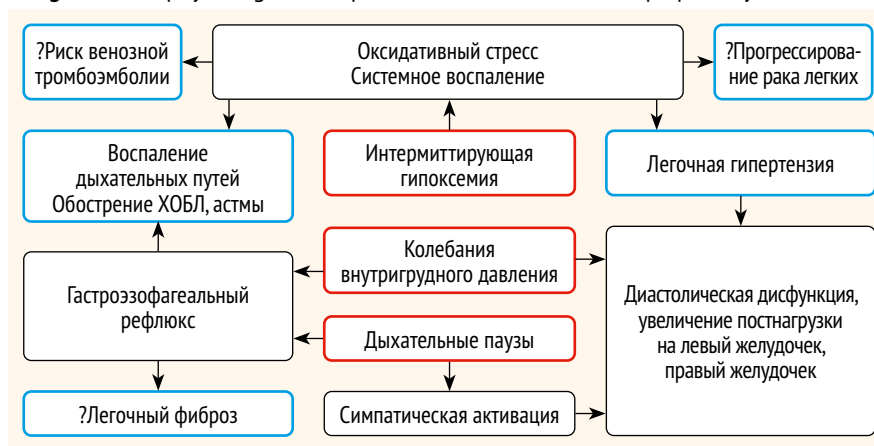
БА и ХОБЛ остаются глобальной проблемой человечества в связи с сохраняющимися высокими уровнями заболеваемости и смертности от этих заболеваний. Важную роль в утяжелении течения этих заболеваний и повышении смертности играет наличие у пациентов коморбидных заболеваний, в том числе СОАС.

Неблагоприятные эффекты, которые СОАС оказывает на дыхательную систему, реализуются посредством нескольких механизмов (рисунк).

Периодические остановки дыхания во время сна вызывают переходящее уменьшение потока воздуха в легкие и большие различия в напряжении кислорода между проксимальными и дистальными дыхательными путями, что приводит в итоге к оксидативному стрессу, системной воспалительной реакции и повышению давления в легочной артерии. В то же время оксидативный стресс, обусловленный СОАС, может усугубляться существующим воспалением из-за других

процессов, таких как специфические воспалительные реакции при БА и ХОБЛ [3, 4]. Кроме того, СОАС может оказывать влияние на локальные иммунные механизмы дыхательных путей, увеличивая вероятность инфекционных обострений хронических бронхолегочных заболеваний, что способствует прогрессированию этих патологий [5]. Фрагментация сна и прерывистая активация симпатической нервной системы, обусловленная гипоксией, могут вызывать диастолическую дисфункцию левого желудочка, что впоследствии приводит к увеличению постнагрузки на левые отделы сердца [6]. Повышенное давление наполнения левых отделов сердца и гипоксемия, связанная со сном и приводящая к вазоконстрикции, увеличивают давление в легочной артерии, что в совокупности с оксидативным стрессом может быть непосредственной причиной легочной гипертензии и, в последующем, хронического легочного сердца (рисунк) [7]. Кроме того, фрагментация сна, вызванная СОАС, приводит к значительной усталости, ухудшению переносимости физических нагрузок и качества жизни – симптомы, которые уже испытывают пациенты с хроническим заболеванием легких, что затрудняет своевременную диагностику СОАС у пациентов с БА и ХОБЛ [8, 9]. Происходящие нарушения подчеркивают важность своевременной диагностики и коррекции СОАС как коморбидного состояния у пациентов с хроническими заболеваниями легких, в частности БА, ХОБЛ.

● **Рисунок.** Патофизиологические осложнения синдрома обструктивного апноэ сна
● **Figure.** Pathophysiological complications of obstructive sleep apnea syndrome



СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Сочетание БА и СОАС встречается гораздо чаще, чем можно было бы предположить. Были проведены исследования по частоте встречаемости СОАС у пациентов с БА. Распространенность СОАС среди пациентов с БА в разных исследованиях варьируется – от 19 до 88%, что, вероятно, связано с исследованием разных категорий пациентов [10–12]. Общим в этих исследованиях является то, что частота встречаемости коррелирует с тяжестью астмы. ИАГ ≥ 5 /час присутствовал у 50% пациентов с тяжелой астмой и у 23% с умеренной астмой ($P = 0,007$). При этом показатели сатурации кислорода были значительно ниже у пациентов с тяжелой астмой [12]. Это позволяет предположить возможные патофизиологические взаимодействия между обструктивным апноэ/гипопноэ, тяжестью астмы и контролем над БА.

Связь между астмой и СОАС двунаправленная. Патогенез БА предрасполагает к развитию СОАС. Во время приступов астмы повышенное инспираторное отрицательное давление в дыхательных путях глотки, в сочетании с активным сокращением дыхательной мускулатуры во время форсированного выдоха, приводит к повышению давления в окружающих тканях дыхательных путей глотки. Это способствует коллапсу верхних дыхательных путей. Кроме того, системное воспаление, возникающее в результате астмы, может ослабить дыхательную мускулатуру, вызвать воспалительные реакции центральной нервной системы, которые могут нарушить защитные механизмы проходимости верхних дыхательных путей глотки и дестабилизировать дыхательный центр. Это способствует созданию условий для развития обструкции верхних дыхательных путей во время сна [13].

В то же время СОАС может способствовать манифестации астмы у предрасположенных к ней людей и быть причиной ухудшения течения БА. Это связано с тем, что эпизоды апноэ повышают холинергический тонус, активируя мускариновые рецепторы в дыхательных путях, что и приводит к бронхоконстрикции, усиливая проявления БА. Острая гипоксемия, возникающая вследствие СОАС, сама по себе ухудшает бронхиальную реактивность, усугубляя течение БА. Существуют исследования, в которых изучалась роль СОАС в отношении формирования ремоделирования дыхательных путей. СОАС характеризовался более высокой долей нейтрофилов и более низкой долей макрофагов по сравнению с пациентами без СОАС, повышенными уровнями IL-8 в мокроте и более тонкой базальной мембраной бронхов [14]. Эти данные позволяют предполагать, что СОАС может способствовать развитию воспаления и ремоделированию дыхательных путей при БА.

Наличие СОАС может быть одной из причин более частых обострений астмы. Было показано, что СОАС ассоциируется с увеличением продолжительности и стоимости госпитализаций на 20 и 25% соответственно, что связано как с более медленным разрешением бронхообструкции, так и с более выраженной дыхательной недостаточностью [15]. Проведенные независимые исследования по изучению частоты СОАС с использованием опросников показали, что при астме СОАС встречается гораздо чаще, чем предполагается [16, 17].

На сегодняшний день лечение СОАС направлено на создание положительного давления в дыхательных путях. Наиболее эффективным и безопасным методом коррекции СОАС, в том числе в сочетании с БА, является РАР-терапия (positive airway pressure). Проведенный метаанализ продемонстрировал положительные результаты лечения СОАС при помощи РАР-терапии в виде улучшения симптомов астмы и повышения качества жизни этих пациентов [18]. Пациенты с коморбидностью БА и СОАС, получающие РАР-терапию, демонстрировали лучшие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) до и после бронходилатационной пробы в сравнении с пациентами без РАР-терапии [19]. Кроме того, исследования описывают положительное влияние РАР-терапии в виде механического эффекта подавления гастроэзофагеального рефлюкса, наличие которого также влияет на снижение контроля астмы. Добавление РАР-терапии позволяет снизить выраженность воспалительного процесса в дыхательных путях за счет уменьшения оксидативного стресса, а также положительно влияет на сердечную функцию, нормализацию структуры сна, снижение веса, что в конечном итоге позитивно сказывается на достижении контроля и улучшает ее течение [20].

Таким образом, пациенты с астмой в большинстве случаев требуют дополнительной диагностики на предмет СОАС, начиная со скрининговых опросников и заканчивая инструментальными методами исследования нарушения дыхания во сне. Также пациенты с СОАС, которые плохо поддаются лечению положительным давлением в дыхательных путях, требуют детализации в плане другой бронхолегочной патологии.

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

ХОБЛ у части пациентов характеризуется развитием нарушений дыхания во время ночного сна в виде СОАС. Данное коморбидное сочетание СОАС и ХОБЛ ранее обозначалось термином «синдром перекреста» (overlap syndrome) [21]. Частота встречаемости СОАС, так же как и ХОБЛ, увеличивается с возрастом. Кроме того, симптомы ХОБЛ и СОАС развиваются медленно. Пациенты, как правило, обращаются поздно, на этапе развития осложнений, что затрудняет дифференцировку обеих нозологий. Распространенность сочетания СОАС и ХОБЛ варьирует от 13 до 30% [22, 23]. В исследовании, изучившем объективные показатели нарушения дыхания во сне у пациентов с умеренной и тяжелой степенью ХОБЛ, СОАС (ИАГ > 5 /час) был диагностирован в 29 из 44 случаев (66%) [24]. При сочетании ХОБЛ с СОАС наблюдаются более выраженное нарушение дыхания во сне и более выраженная ночная десатурация, что является независимым фактором, способствующим заболеваемости и смертности, по сравнению с изолированными состояниями [25].

На развитие СОАС у пациентов с ХОБЛ влияют несколько факторов, включая анатомические особенности (коллапс верхних дыхательных путей), реакции мышц верхних дыхательных путей, респираторная возбудимость во время сна и контроль дыхания [26]. Физиологические изменения,

которые развиваются при ХОБЛ, увеличивают риск СОАС. На частоту развития СОАС также может влиять фенотип ХОБЛ. В связи с особенностями структурных изменений в бронхах при бронхитическом варианте ХОБЛ СОАС встречается чаще [27]. Пациенты с ХОБЛ бронхитического фенотипа, имеющие избыточный вес и большой стаж курения, подвергаются повышенному риску СОАС из-за более выраженного воспаления дыхательных путей [28]. И наоборот, при эмфизематозном варианте ХОБЛ СОАС встречается чуть реже. Это объясняется механизмами, возникающими при гиперинфляции, такими как формирование тракции трахеи. Эти механизмы приводят к обратной зависимости между объемом эмфиземы и ИАГ (процент эмфиземы, полученный по данным компьютерной томографии, составил $12,3 \pm 12,1\%$ против $10,2 \pm 14,1\%$, $p = 0,11$). Кроме того, потеря веса из-за легочной кахексии и уменьшение фазы быстрого сна (REM), наблюдаемое у пациентов с ХОБЛ, объясняют более редкое наличие СОАС при эмфизематозном варианте в сравнении с бронхитическим [28]. В реальной клинической практике изолированный эмфизематозный и бронхитический фенотип ХОБЛ встречается не так часто. У большей части пациентов превалирует так называемый смешанный фенотип. В связи с этим интерпретация имеющихся результатов исследований требует дальнейшего изучения на большей популяции пациентов с различными фенотипами ХОБЛ для разработки дальнейших рекомендаций.

Гипоксемия, возникающая в результате эмфиземы и легочной гипертензии при ХОБЛ, вызывает увеличение сопротивления дыхательных путей, что приводит к гипопноэ и десатурации. Исследования показали, что при сочетании ХОБЛ и СОАС наблюдается более выраженная и более длительная ночная гипоксемия, более выраженное снижение эффективности сна. Механизмы, лежащие в основе этого, до конца не изучены [29].

Особенностью пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАС является менее выраженная дневная сонливость по сравнению с пациентами, страдающими только СОАС. Об этом свидетельствуют результаты исследования, в котором пациенты с сочетанием ХОБЛ и СОАС меньше предъявляли жалобы на храп, утренние головные боли и чрезмерную дневную сонливость по сравнению с пациентами, имеющими только СОАС (оценка по шкале сонливости Эпворта: 9 против 10; $P < 0,02$). Меньшая доля пациентов с ХОБЛ и СОАС испытывала сонливость во время вождения (35,6% против 39,4%; $P < 0,01$) [22]. Поэтому стандартные методы скрининга СОАС, включающие оценку степени сонливости или утомляемости, могут быть неэффективны в этой популяции [30, 31]. Даже при отсутствии чрезмерной сонливости качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с сочетанием СОАС и ХОБЛ значительно ниже, чем у пациентов только с ХОБЛ, сопоставимых по легочной функции, нарушениям газообмена и сопутствующим заболеваниям [32]. Это означает, что СОАС приводит к снижению качества жизни посредством механизмов, отличных от сонливости, что дает дополнительные основания проводить диагностику на наличие СОАС у всех пациентов с ХОБЛ.

Риск сердечно-сосудистых событий и смерти выше у коморбидных пациентов с ХОБЛ и СОАС, чем

у пациентов с СОАС или ХОБЛ по отдельности [33]. Пациенты с сочетанием СОАС и ХОБЛ также имеют более высокое бремя факторов риска, таких как гипертония, сахарный диабет, ожирение, мерцательная аритмия, заболевания периферических сосудов и употребление алкоголя, по сравнению с пациентами только с ХОБЛ [34]. Результаты исследования Sleep Heart Health Study с участием 6 163 пациентов показали, что более низкий ОФВ₁ и более высокий ИАГ связаны с повышенным риском смертности [35].

Прямые эффекты СОАС также могут способствовать ухудшению ХОБЛ. Прерывистая гипоксемия при СОАС увеличивает системные воспалительные маркеры, которые могут ускорить эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз. Более тяжелая ночная гипоксемия при СОАС связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Воспаление дыхательных путей из-за курения или фенотип хронического бронхита при ХОБЛ сопровождается повышением процента нейтрофилов и уровней sTNF-R55 и IL-8 в мокроте [37]. Такие пациенты подвержены повышенному риску повторных эпизодов обострения ХОБЛ (RR 1,7 по сравнению с пациентами с ХОБЛ) и рецидивирующей гиперкапнической дыхательной недостаточности [38]. У пациентов с сочетанием СОАС и ХОБЛ чаще развивается дневная гиперкапническая дыхательная недостаточность, чем у пациентов только с ХОБЛ [39]. Пациенты с ХОБЛ и недиагностированным СОАС имеют высокий риск повторной госпитализации в первые 30 дней после выписки из стационара, особенно при тяжелом СОАС (все СОАС – RR 2,05; умеренный СОАС – RR 6,68; тяжелый СОАС – RR 10,01) [40]. Эти пациенты также испытывают более тяжелую гипоксемию, что приводит к повышенному риску развития осложнений, таких как легочная гипертензия и легочное сердце [41]. Все это увеличивает бремя и летальность, обусловленную ХОБЛ, повышает расходы системы здравоохранения на ведение таких пациентов [42, 43].

Лечение пациентов с сочетанием СОАС и ХОБЛ заключается в применении постоянного положительного давления в дыхательных путях – неинвазивная респираторная поддержка. Данная терапия доказала свою эффективность в улучшении гиперкапнической дыхательной недостаточности, устранении обструкции верхних дыхательных путей, характерной для пациентов с СОАС, улучшении минутной вентиляции, разгрузке дыхательной мускулатуры, улучшении вентиляционно-перфузионного соотношения [44]. Наблюдательные исследования продемонстрировали, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СОАС наблюдаются улучшения в показателях спирометрии, давлении в легочной артерии, параметрах газового состава артериальной крови и архитектуре сна в течение 3 мес. после начала РАР-терапии, с уменьшением риска повторных госпитализаций и тяжелых обострений в течение последующего года наблюдения и лечения [45]. Кроме того, в ретроспективном исследовании показано, что большее количество часов использования РАР-терапии было независимо связано со снижением риска смертности у пациентов с сочетанием СОАС и ХОБЛ [46].

ВЫВОДЫ

Резюмируя данные литературы, можно заключить, что СОАС является высокораспространенным коморбидным заболеванием при БА и ХОБЛ. Наличие СОАС у пациентов с БА и ХОБЛ связано с прогрессированием заболевания, отсутствием контроля над заболеванием, частыми обострениями, неблагоприятным исходом. Данная категория пациентов трудно поддается стандартному лечению, и достижение контроля над заболеванием у них затруднено. Именно это должно быть ключевым аспектом в рассмотрении целесообразности проведения диагностики на предмет СОАС. Несмотря на наличие имеющихся данных

о сочетании СОАС с хроническими заболеваниями легких, практические врачи в большинстве случаев не распознают это заболевание, и пациенты остаются без полноценного лечения. Своевременное выявление и коррекция СОАС могут снизить частоту госпитализаций, улучшить течение БА и ХОБЛ, а также снизить смертность. Все еще остается актуальным проведение крупных популяционных исследований на выявление коморбидности СОАС при ХОБЛ и астме, что позволит разработать алгоритмы ранней диагностики СОАС с соответствующей коррекцией.



Поступила / Received 01.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2025

Принята в печать / Accepted 22.03.2025

Список литературы / References

- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):490–494. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90013-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(83)90013-9).
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263–276. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2699173/>.
- Bikov A, Losonczy G, Kunos L. Role of lung volume and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Respir Investig*. 2017;55(6):326–333. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.08.009>.
- Wang Y, Hu K, Liu K, Li Z, Yang J, Dong Y et al. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*. 2015;16(9):1123–1130. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.04.019>.
- Shukla SD, Walters EH, Simpson JL, Keely S, Wark PA, O'Toole R, Hansbro PM. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2020;25(1):53–63. <https://doi.org/10.1111/resp.13722>.
- Bin Kim J, Seo BS, Kim JH. Effect of arousal on sympathetic overactivity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2019;62:86–91. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.044>.
- Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2002258. <https://doi.org/10.1183/13993003.02258-2020>.
- Zeidler MR, Martin JL, Kleerup EC, Schneider H, Mitchell MN, Hansel NN et al. Sleep disruption as a predictor of quality of life among patients in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study (SPIROMICS). *Sleep*. 2018;41(5):zsy044. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy044>.
- Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J Clin Cases*. 2014;2(12):828–834. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.828>.
- Wang Y, Liu K, Hu K, Yang J, Li Z, Nie M et al. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations. *Sleep Med*. 2016;26:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.013>.
- Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):4088. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04446-6>.
- Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemi re C et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):371–376. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.016>.
- Teodorescu M, Barnett JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA*. 2015;313(2):156–164. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17822>.
- Taill  C, Rouvel-Tallec A, Stoica M, Danel C, Dehoux M, Marin-Esteban V et al. Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150042>.
- Becerra MB, Becerra BJ, Teodorescu M. Healthcare burden of obstructive sleep apnea and obesity among asthma hospitalizations: Results from the U.S.-based Nationwide Inpatient Sample. *Respir Med*. 2016;117:230–236. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.020>.
- Prasad B, Nyenhuis SM, Weaver TE. Obstructive sleep apnea and asthma: Associations and treatment implications. *Sleep Med Rev*. 2014;18(2):165–171. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.04.004>.
- Kim MY, Jo EJ, Kang SY, Chang YS, Yoon IY, Cho SH et al. Obstructive sleep apnea is associated with reduced quality of life in adult patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(4):253–257.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2013.01.005>.
- Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. Does Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA) improve asthma-related clinical outcomes in patients with co-existing conditions? – A systematic review. *Respir Med*. 2018;143:18–30. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.08.004>.
- Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(6):1502–1504. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.6.1502>.
- Шелудько ЕГ, Наумов ДЕ, Перельман ЮМ, Колосов ВП. Проблема синдрома обструктивного апноэ во сне у пациентов с бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):107–111. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891107-111>.
- Sheludko EG, Naumov DE, Perelman YuM, Kolosov VP. The problem of obstructive sleep apnea syndrome in asthmatic patients. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(1):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891107-111>.
- Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985;6(4):651–661. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)00402-0](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)00402-0).
- Adler D, Bailly S, Benmerad M, Joyeux-Faure M, Jullian-Desayes I, Soccal PM et al. Clinical presentation and comorbidities of obstructive sleep apnea-COPD overlap syndrome. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0235331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235331>.
- McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):692–700. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0347PP>.
- Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loreda JS, Malhotra A, Ries AL. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1219–1225. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-336OC>.
- Taranto-Montemurro L, Messineo L, Perger E, Salameh M, Pini L, Corda L et al. Cardiac Sympathetic Hyperactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. *COPD*. 2016;13(6):706–711. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1199668>.
- Orr JE, Schmickl CN, Edwards BA, DeYoung PN, Brena R, Sun XS et al. Pathogenesis of obstructive sleep apnea in individuals with the COPD + OSA Overlap syndrome versus OSA alone. *Physiol Rep*. 2020;8(3):e14371. <https://doi.org/10.14814/phy2.14371>.
- Malhotra A, Schwartz AR, Schneider H, Owens RL, Deyoung P, Han MK et al. Research Priorities in Pathophysiology for Sleep-disordered Breathing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):289–299. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2510ST>.
- Krachman SL, Tiwari R, Vega ME, Yu D, Soler X, Jaffe F et al. Effect of Emphysema Severity on the Apnea–Hypopnea Index in Smokers with Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1129–1135. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-765OC>.
- Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD*. 2009;6(6):441–445. <https://doi.org/10.3109/15412550903433000>.
- Soler X, Liao SY, Marin JM, Lorenzi-Filho G, Jen R, DeYoung P et al. Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The challenge to predict OSA in advanced COPD. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177289>.
- Adler D, Lozeron ED, Janssens JP, Soccal PM, Lador F, Brochard L, P pin JL. Obstructive sleep apnea in patients surviving acute hypercapnic respiratory failure is best predicted by static hyperinflation. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0205669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205669>.
- Mermigis C, Kopanakis A, Foldvary-Schaefer N, Golish J, Polychronopoulos V, Schiza S et al. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Int J Clin Pract*. 2007;61(2):207–211. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01213.x>.

33. Kendzerska T, Leung RS, Aaron SD, Ayas N, Sandoz JS, Gershon AS. Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Overlap Syndrome). *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(1):71–81. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201802-136OC>.
34. Ganga HV, Nair SU, Puppala VK, Miller WL. Risk of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with the overlap syndrome: A retrospective cohort study. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10(2):129–134. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3708051/>.
35. Putcha N, Crainiceanu C, Norato G, Samet J, Quan SF, Gottlieb DJ et al. Influence of Lung Function and Sleep-disordered Breathing on All-Cause Mortality: A Community-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(8):1007–1014. <https://doi.org/10.1164/rccm.201511-2178OC>.
36. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660–2667. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746>.
37. Vernooy JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, Chavannes N, Buurman WA, Dentener MA, Wouters EF. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(9):1218–1224. <https://doi.org/10.1164/rccm.2202023>.
38. Adler D, Dupuis-Lozeron E, Merlet-Violet R, Pépin JL, Espa-Cervena K, Muller H et al. Comorbidities and Subgroups of Patients Surviving Severe Acute Hypercapnic Respiratory Failure in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(2):200–207. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1666OC>.
39. Valko L, Baglyas S, Gyarmathy VA, Gal J, Lox A. Home mechanical ventilation: Quality of life patterns after six months of treatment. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01262-z>.
40. Naranjo M, Willes L, Prillaman BA, Quan SF, Sharma S. Undiagnosed OSA May Significantly Affect Outcomes in Adults Admitted for COPD in an Inner-City Hospital. *Chest*. 2020;158(3):1198–1207. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.036>.
41. Sharma B, Neilan TG, Kwong RY, Mandry D, Owens RL, McSharry D et al. Evaluation of right ventricular remodeling using cardiac magnetic resonance imaging in co-existent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *COPD*. 2013;10(1):4–10. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.719050>.
42. Du W, Liu J, Zhou J, Ye D, OuYang Y, Deng Q. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Chronic Obstr Pulmon Dis*. 2018;13:665–674. <https://doi.org/10.2147/COPD.S148735>.
43. Shawon SR, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2016;32:58–68. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.007>.
44. Hajian B, De Backer J, Sneyers C, Ferreira F, Barboza KC, Leemans G et al. Pathophysiological mechanism of long-term noninvasive ventilation in stable hypercapnic patients with COPD using functional respiratory imaging. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2197–2205. <https://doi.org/10.2147/COPD.S136412>.
45. Toraldo DM, De Nuccio F, Nicolardi G. Fixed-pressure nCPAP in patients with obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A 24-month follow-up study. *Sleep Breath*. 2010;14(2):115–123. <https://doi.org/10.1007/s11325-009-0291-1>.
46. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(8):767–772. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2916>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.Ю. Мукатова, А.С. Белевский, А.С. Серикова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Написание текста – И.Ю. Мукатова, А.С. Серикова, Г.С. Нуралиева

Сбор и обработка материала – И.Ю. Мукатова, А.С. Серикова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, А.С. Белевский, Г.С. Нуралиева

Contribution of authors:

Study concept and design – Irina Yu. Mukatova, Andrey S. Belevskiy, Aurini S. Serikova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Text development – Irina Yu. Mukatova, Aurini S. Serikova, Galiya S. Nuralieva

Collection and processing of material – Irina Yu. Mukatova, Aurini S. Serikova

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev, Andrey S. Belevskiy, Galiya S. Nuralieva

Информация об авторах:

Мукатова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии, иммунологии, Медицинский университет Астана; 010000, Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, д. 49а; kozlovapulm@gmail.com

Белевский Андрей Станиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pulmobas@yandex.ru

Серикова Аурини Сериковна, PhD кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии, иммунологии, Медицинский университет Астана; 010000, Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, д. 49а; auriniserikova@gmail.com

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; galia32@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); 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; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Irina Yu. Mukatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Illnesses with a Course of Nephrology, Hematology, Allergology, Immunology, Astana Medical University; 49a, Beybitshilik St., Astana, 010000, Kazakhstan; kozlovapulm@gmail.com

Andrey S. Belevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pulmobas@yandex.ru

Aurini S. Serikova, PhD of the Department of Internal Illnesses with a Course of Nephrology, Hematology, Allergology, Immunology, Astana Medical University; 49a, Beybitshilik St., Astana, 010000, Kazakhstan; auriniserikova@gmail.com

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, 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

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; serg_avdeev@list.ru

Эффективность персонализированных программ медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой

А.В. Пономарева¹, С.А. Барышева², Л.А. Марченкова², М.Ю. Яковлев^{2,3}, masdat@mail.ru, И.А. Гришечкина², Н.Ф. Туманова-Пономарева², И.Г. Шиман⁴

¹ Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница; 664009, Россия, Иркутск, ул. Советская, д. 57

² Национальный исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Детский санаторий «Отдых»; 140185, Россия, Московская область, Жуковский, ул. Дзержинского, д. 11

Резюме

Введение. Бронхиальная астма (БА) является самой распространенной хронической патологией у детей. Основой медицинской реабилитации в настоящее время является мультидисциплинарный подход, включающий в себя в т. ч. персонализированный подход.

Цель. Разработать комплексную адресную программу по медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой, изучить эффективность комплексной адресной программы, подобранной с учетом индивидуальных особенностей ребенка.

Материалы и методы. Для каждого пациента, участвующего в исследовании, была разработана индивидуальная адресная программа медицинской реабилитации в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи при учете показаний и противопоказаний, с учетом мультидисциплинарного подхода и методами реабилитации, а именно такими, как климатотерапия, физиотерапия, спелеотерапия, ароматерапия, ингаляционная терапия, оксигенотерапия, гипокситерапия, механотерапия, психокоррекция, массаж, лечебная физкультура, фитотерапия. Пациенты методом рандомизации были разделены на три группы без привязки к методике лечения или иному фактору. Все три группы пациентов получали базовую программу медицинской реабилитации, которая включала в себя магнитотерапию, сухие углекислые ванны, спелеотерапию и лечебную физкультуру.

Результаты. Положительные показатели клинико-лабораторных и субъективных данных в результате реабилитации получены у всех пациентов из 3 групп. У детей с бронхиальной астмой смешанного генеза в результате комплексного лечения отмечалось значительное улучшение. Это позволяет говорить о значительной эффективности индивидуально подобранных адресных программ медицинской реабилитации у пациентов с бронхиальной астмой.

Выводы. Использование индивидуального реабилитационного комплекса процедур и лечебных методик у пациентов детского возраста с бронхиальной астмой эффективно, оно позволяет улучшить состояние и самочувствие пациентов по субъективному ощущению, а также по клинико-диагностическим показателям. Можно рекомендовать внедрение использования данных программ в медицинской реабилитации данной группы пациентов.

Ключевые слова: дети, углекислый газ, ароматерапия, ванны, спелеотерапия, терапия магнитным полем, дыхательная терапия, методы физиотерапии

Для цитирования: Пономарева АВ, Барышева СА, Марченкова ЛА, Яковлев МЮ, Гришечкина ИА, Туманова-Пономарева НФ, Шиман ИГ. Эффективность персонализированных программ медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2025;19(9):36–43. <https://doi.org/10.21518/ms2025-124>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of personalised medical rehabilitation programs in children with bronchial asthma

Alesya V. Ponomareva¹, Svetlana A. Barysheva², Maxim Yu. Yakovlev^{2,3}, masdat@mail.ru, Larisa A. Marchenkova², Irina A. Grishechkina², Natalya F. Tumanova-Ponomareva², Ilya G. Shiman⁴

¹ Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital; 57, Sovetskaya St., Irkutsk, 664009, Russia

² National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Children's Sanatorium "Otdykh"; 11, Dzerzhinsky St., Moscow Region, Zhukovsky, 140185, Russia

Abstract

Introduction. Bronchial asthma (BA) is the most common chronic pathology in children. The basis of medical rehabilitation is currently a "multidisciplinary approach", which includes, among other things, a personalized approach.

Aim. To develop a comprehensive targeted program for medical rehabilitation of children with bronchial asthma, and to study the effectiveness of a comprehensive targeted program selected taking into account the individual characteristics of the child.

Materials and methods. For each patient participating in the study, an individual targeted program of medical rehabilitation was developed in accordance with the procedures and standards of medical care, taking into account indications and contraindications, taking into account a multidisciplinary approach and rehabilitation methods, namely: climatotherapy, physiotherapy, speleotherapy, aromatherapy, inhalation therapy, oxygen therapy, hypoxic therapy, mechanotherapy, psychocorrection, massage, therapeutic exercise, phytotherapy. Patients were randomized into three groups, without reference to the treatment method or other factor. All three groups of patients received a basic program of medical rehabilitation, which included magnetotherapy, dry carbon dioxide baths, speleotherapy and therapeutic exercise.

Results. Positive indicators of clinical and laboratory results and subjective data as a result of rehabilitation were obtained in all patients from all 3 groups. In children with bronchial asthma of mixed genesis, as a result of complex treatment, a significant improvement was noted. These results allow us to speak about the significant effectiveness of individually selected targeted medical rehabilitation programs in patients with bronchial asthma.

Conclusion. The use of an individual rehabilitation complex of procedures and treatment methods in pediatric patients with bronchial asthma is effective, it allows improving the condition and well-being of patients according to subjective sensations, as well as clinical and diagnostic indicators. It is possible to recommend the introduction of the use of these programs in medical rehabilitation of this group of patients.

Keywords: child, carbon dioxide, aromatherapy, baths, speleotherapy, magnetic field therapy, respiratory therapy, physical therapy modalities

For citation: Ponomareva AV, Barysheva SA, Yakovlev MYu, Marchenkova LA, Grishechkina IA, Tumanova-Ponomareva NF, Shiman IG. Effectiveness of personalised medical rehabilitation programs in children with bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-124>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой настоящего времени остается высокий уровень распространенности симптомов и заболеваемости бронхиальной астмой (БА) среди детей и взрослых по данным эпидемиологических исследований [1, 2]. Заболевание резко ухудшает качество жизни, которое проявляется снижением повседневной активности, последнее связывают с влиянием симптоматики заболевания на физическую, психологическую и эмоциональную сферу пациентов, причем более выраженные нарушения регистрируются у детей младшего возраста [3–5]. Затраты на лечение обострений заболевания увеличивают бремя БА, падающее на систему здравоохранения [2, 5], в то время как смертность и инвалидизация среди детей крайне низкая [4].

Благодаря успехам фармакотерапии, широкому внедрению противовоспалительной базисной терапии в парадигме лечения БА произошло серьезное изменение: лечение БА сосредоточено на оптимизации контроля текущих симптомов и минимизации риска в будущем, особенно тяжелых обострений. Важное значение в достижении стойкой ремиссии БА имеют немедикаментозные методы лечения, позволяющие уменьшить фармакологическую нагрузку на больных, улучшить прогноз заболевания и качество жизни детей [3, 5]. В настоящее время основой медицинской реабилитации является мультидисциплинарный подход, который может включать персонализированный подход к ведению пациента [6–8]. Персонализированный подход в медицинской реабилитации детей с БА позволяет решить ряд задач: уменьшение клинических проявлений; уменьшение частоты и выраженности обострений; восстановление и поддержание качества жизни с соответствующей возрасту переносимостью

физических нагрузок; предупреждение инвалидизации пациентов [9–11]. В связи со сказанным ранее разработка комплексных персонализированных программ медицинской реабилитации детей с БА является актуальной задачей [12; 13; 14, с. 277].

Для каждого пациента разрабатывается индивидуальная адресная программа медицинской реабилитации в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи, с учетом показаний и противопоказаний, на основе мультидисциплинарного подхода следующими специалистами: педиатрами, физиотерапевтами, врачами лечебной физической культуры, медицинским психологом, стоматологом и методами реабилитации: климатотерапией, физиотерапией, спелеотерапией, ароматерапией, ингаляционной терапией, оксигенотерапией, гипокситерапией, механотерапией, психокоррекцией, массажем, лечебной физкультурой, фитотерапией [15–17].

Цель исследования – разработать комплексную адресную программу по медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой, исследовать эффективность комплексной адресной программы, подобранной с учетом индивидуальных особенностей ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» в г. Иркутске, которое является удаленным филиалом больницы, расположенным на берегу Ангарского водохранилища, в чистой лесопарковой зоне, имеющим территорию 33 га. Было обследовано 98 пациентов (дети от 3 до 17 лет) с БА. Средний возраст составил 8–9 лет, из них 48% – девочки,

52% – мальчики, срок реабилитационного лечения составлял 14 дней.

В исследование *были включены* 98 пациентов с основным диагнозом «бронхиальная астма легкой, средней и тяжелой степени тяжести, с контролируемой или частично контролируемой БА».

К критериям *невключения* относились: любые соматические, неврологические и психиатрические заболевания и патологические состояния, которые могут ограничивать участие пациента в исследовании; участие в другом клиническом исследовании или клинической апробации в течение последнего года до включения или предшествующая рандомизация в другом продолжающемся клиническом исследовании; предшествующее включение в текущее исследование; отзыв или отказ предоставить информированное согласие на участие в исследовании.

Перед началом лечения проводился мультидисциплинарный осмотр специалистами мультидисциплинарной бригады: врачом-педиатром, врачом ЛФК, физиотерапевтом, медицинским психологом, инструктором ЛФК, массажистом. Был установлен диагноз по международной классификации болезней (МКБ) и международной классификации функционирования (МКФ). Каждому пациенту была подобрана персонализированная программа реабилитации с учетом основного диагноза, а также сопутствующей патологии по МКБ и оценка активности и участия, факторы среды, функции и структуры организма по МКФ.

В результате пациенты методом рандомизации были разделены на три группы: базовая – 32 человека, основная – 33 человека и группа сравнения – 33 человека.

Три группы пациентов включали в себя пациентов с бронхиальной астмой легкой, средней, тяжелой степени тяжести в стадии полной или неполной ремиссии, сопоставимые по полу, возрасту и степени тяжести заболевания.

Базовая группа состояла из 32 человек, каждый пациент получал реабилитационное лечение: климатотерапию, физиотерапию, сухие углекислые ванны, спелеотерапию, лечебную физкультуру, психокоррекцию, массаж грудной клетки.

Климатотерапия. Отделение реабилитации находится в уникальном месте. Уникальность обусловлена тем, что оно находится на берегу Ангарского водохранилища, в отдаленности от города, на 23-м км Байкальского тракта, имеет в своем составе леса 1-й категории (кедры, сосны, ели, березы). Все корпуса расположены отдельно друг от друга на большом расстоянии. Имеет несколько маршрутов терренкура. Климатотерапия является одним из основных методов реабилитации пациентов с бронхиальной астмой.

Методом выбора физиотерапии для реабилитации групп пациентов с бронхиальной астмой явилась *магнитотерапия*. Каждому пациенту проводилось 7–10 процедур на аппарате «Полус-2». Первая процедура – 10 мин, затем по 25 мин, с частотой 25 Гц, вторая ступень интенсивности. Каждому пациенту проводилось 7–10 процедур *сухих углекислых ванн* на аппарате «Реабокс». Углекислый газ нагревается до 38° и подается в камеру под

давлением 2 АТМ, где находится пациент. Продолжительность процедуры – 15–20 мин [18, 19]. *Спелеотерапия* проводилась с помощью аппарата «Галогенератор АГГ-01». Каждому пациенту проводилось 10 процедур. Длительность процедуры – 30 мин [20–22].

Лечебная физкультура – общая продолжительность при индивидуальном методе занятий 30 мин, при групповом – 45 мин. 15% занятия (4, 5, 6 мин) – подготовительная часть (разминка): упражнения с возрастающей нагрузкой, начиная с мелких мышечных групп, переходя на средние и крупные мышечные группы. Каждое упражнение повторяется 6–10 раз. В подготовительную часть входят также несколько дыхательных упражнений (диафрагмальное, родное дыхание, статические дыхательные упражнения); 21–31 мин – основная часть. Специальные упражнения: Упражнения на расслабление. Упражнения в изменении типа дыхательных движений. Диафрагмальное, грудное и полное дыхание в покое. По мере освоения меняются исходные положения. Динамические дыхательные упражнения (дыхание согласуется с наклонами, поворотами, раскрытием грудной клетки, приседаниями). Упражнения, изменяющие структуру дыхательного цикла. Ритмичное дыхание с удлинённым выдохом. Упражнения для верхних и нижних конечностей, мышц туловища в медленном и среднем темпе с большой амплитудой. Звуковая гимнастика. Произношение звуков на выдохе. 15% – заключительная часть (заминка). Упражнения на расслабление и растяжку основных групп мышц. Все упражнения по 6–10 повторений. Дыхательные – по 2–3. При постепенном освоении – до 6–8 повторений.

Массаж грудной клетки – каждому пациенту проводилось 7–10 процедур по следующей методике: больной принимает положение сидя, максимально расслабляя все мышцы. Массажист встает или садится за его спиной. Массаж начинается с поглаживания и легкого растирания спины, задней поверхности шеи, передней и боковой части грудной клетки в течение 2–3 мин. Затем в течение 8–10 мин выборочно проводится массаж мышц спины, задней поверхности шеи, межреберья и надлопаточной области. Очень хороший эффект при бронхиальной астме дает сочетание сегментарного массажа с дыхательным. Для этого массажист разводит все пальцы, кроме большого, и располагает их на межреберье. Затем, когда больной пытается через рот при плотно сжатых губах сделать выдох, он производит 5–6 толчкообразных движений от позвоночного столба к груди, с постепенным усилением давления. Потом массажист располагает кисти рук на передней брюшной стенке больного, по которой во время выдоха проводит толчкообразные движения вверх. Дыхательный массаж выполняется по 3–4 раза. Массаж заканчивается поглаживанием спины и грудной клетки в течение 3–5 мин, чередованием растирания с похлопыванием, поколачиванием.

Психокоррекция – каждому пациенту была проведена психодиагностика рисуночным методом, беседой или наблюдением за игрой. Затем проводилась психокоррекция, которая включала в себя дыхательную и двигательную методику. Курс процедур составлял 7–10 процедур.

Пациенты основной группы на фоне базовой программы получали комплекс *дыхательной гимнастики*, выполняемый по нижеописанной методике. Проводилась в покое (сидя/лежа), начиналась с удлиненного вдоха в течение 6–8 сек (или с постепенным увеличением до 8 сек), затем следовала задержка дыхания на вдохе и последующий удлиненный выдох, все дыхательные действия проводились в течение 6–8 сек, продолжительность проведения составляла 7 мин, кратность – 2 раза в сутки. Данная методика позволяет смоделировать процедуру гипергипоокситерапии у пациентов детского возраста [21].

В свою очередь, группе сравнения на фоне базовой терапии проводился *тренинг на аппарате Фролова*. Во время занятий на тренажере дыхание (вдох и выдох) выполняется через воду, в условиях сопротивления вдоху и выдоху. Продолжительность дыхательного акта (ПДА) – это общее время одного дыхательного цикла (вдох и выдох). Рекомендуется постепенно увеличивать продолжительность дыхательного акта, увеличивая длительность выдоха. В первые дни тренировок ПДА составляет 5–10 сек. В процессе тренировок постепенно увеличивается время занятий с 5 мин (в первые дни) до 10 мин. Постепенно, по мере тренированности организма, объем воды в тренажере можно увеличивать от 10–18 мл (в начале занятий) до 20–30 мл. Во время занятий на тренажере рекомендуется выполнять диафрагмальное дыхание. Данной методике пациенты обучаются в течение курса реабилитации, после чего рекомендовано продолжить тренировки в домашних условиях.

Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование до начала реабилитации, в период реабилитации и после окончания курса реабилитации в следующем объеме: анализ гемодинамики, данные физикального обследования, шкала кашля, анкета выраженности жалоб.

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS 22, а также компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016. При этом использовались методы математической статистики с расчетом следующих показателей: медиана, квартили, минимальные и максимальные значения. Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна – Уитни, кроме этого, в случае сравнения 3 групп между собой использовался критерий Краскела – Уоллиса. Оценка динамики показателей проводилась по критериям Вилкоксона. Статистическая достоверность устанавливалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с диагнозом «БА легкой степени тяжести, контролируемое течение, ДН 0» перед началом реабилитационного лечения и исследования имели такие симптомы, как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель при физической нагрузке 5–6 раз в неделю в дневное время, 2 раза в месяц в ночное время,

средний уровень сатурации – 95–97%, по шкале оценки интенсивности кашля – 3 балла (частый кашель, не мешающий повседневной активности).

Бронхиальная астма средней степени тяжести, контролируемое или частично контролируемое течение, ДН 0–1 протекала с такими симптомами, как ежедневные свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель при физической нагрузке в дневное время, 1 раз в неделю в ночное время, средний уровень сатурации был 94–96%, по шкале оценки интенсивности кашля – 4 балла (частый кашель, мешающий повседневной активности).

Бронхиальная астма тяжелой степени тяжести, неполная ремиссия, ДН 1 протекала с ежедневными свистящими хрипами, одышкой, чувством заложенности в груди и кашлем при физической нагрузке в дневное время и с ограничением дневной активности, а также чаще 1 раза в неделю в ночное время, средний уровень сатурации был 93–95%, по шкале оценки интенсивности кашля – 4 балла (частый кашель, мешающий повседневной активности).

Положительные показатели клинико-лабораторных и субъективных данных в результате реабилитации получены у всех пациентов 3 групп. У детей с БА смешанного генеза в результате комплексного лечения отмечалось значительное улучшение.

С целью проведения оценки эффективности комплексных программ медицинской реабилитации был проведен анализ полученных результатов (табл. 1). В итоге определено, что у пациентов, получавших специальный комплекс дыхательной гимнастики на фоне базовой терапии, имели положительную динамику показатели, характеризующие функциональное состояние кардиореспираторной системы, что доказывает благоприятное влияние комплексной программы на динамику развития БА.

В свою очередь, в группе пациентов с БА, которые получали программу лечения, содержащую тренинг на аппарате Фролова на фоне базовой программы медицинской реабилитации (табл. 2), положительную динамику имели гемодинамические показатели. Также положительную динамику имели показатели пиковой скорости выдоха, что также говорит о положительном влиянии на функциональное состояние дыхательной системы, при этом аналогичный показатель в группе пациентов, получавших комплексную программу, состоящую из дыхательной гимнастики, имел более выраженную динамику (табл. 2).

В свою очередь, в группе пациентов с БА, которые получали программу лечения, содержащую комплекс дыхательной гимнастики на фоне базовой программы медицинской реабилитации (табл. 3), положительную динамику имели гемодинамические показатели, а именно систолическое и диастолическое артериальное давление. Также положительную динамику имели показатели пиковой скорости выдоха, что также говорит о положительном влиянии на функциональные состояния дыхательной системы, при этом аналогичный показатель в группе пациентов, получавших комплексную программу, состоящую из дыхательной гимнастики, имел более выраженную динамику (табл. 3).

● **Таблица 1.** Динамика показателей функционального состояния кардиореспираторной системы у пациентов, получавших базовую программу (базовая группа, n = 32)

● **Table 1.** Dynamics of indicators of the functional state of the cardiorespiratory system in patients receiving the basic program (basic group, n = 32)

Параметры	Показатели функционального состояния кардиореспираторной системы, Ме (Q ₁ ; Q ₃)		
	До	После	p
Пульсоксиметрия, %	98,0 (95,5; 98,0)	99,0 (98,0; 99,0)	0,011*
Артериальное давление, мм рт. ст. систолическое	103,0 (102,4; 117,0)	115,0 (122,0; 121,5)	0,000*
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	74 (67,5; 75,1)	77,0 (74,0; 81,0)	0,000*
Частота дыхания, в минуту	20 (17,0; 25,1)	19 (17,1; 22,4)	0,018*
Показатели пикфлоуметрии	233,0 (209,4; 378,4)	474,0 (334,0; 521,0)	0,000***

Примечание: *Внутригрупповая динамика до и после тренировки оценена с использованием критерия Вилкоксона; **Сравнение групп проведено с помощью критерия Манна – Уитни; при p < 0,05 устанавливалась статистически достоверная разница.

● **Таблица 2.** Динамика показателей функционального состояния кардиореспираторной системы у пациентов, получавших тренинг на аппарате Фролова на фоне базовой программы медицинской реабилитации (группа сравнения, n = 33)

● **Table 2.** Dynamics of indicators of the functional state of the cardiorespiratory system in patients who received training on the Frolov apparatus against the background of the basic program of medical rehabilitation (comparison group, n = 33)

Параметры	Показатели функционального состояния кардиореспираторной системы, Ме (Q ₁ ; Q ₃)		
	До	После	p
Пульсоксиметрия, %	98,0 (98,0; 99,0)	99,0 (98,0; 99,0)	0,011*
Артериальное давление, мм рт. ст. систолическое	124,0 (118,5; 132,0)	113,0 (117,0; 127,0)	0,000*
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	74,0 (69,0; 77,0)	73,0 (64,0; 77,0)	0,000*
Частота дыхания, в минуту	18,0 (17,0; 20,0)	19,0 (18,0; 19,0)	0,518
Показатели пикфлоуметрии	350,0 (171,0; 373,7)	410,0 (280,0; 430,0)	0,000***

Примечание: *Внутригрупповая динамика до и после тренировки оценена с использованием критерия Вилкоксона; **Сравнение групп проведено с помощью критерия Манна – Уитни; при p < 0,05 устанавливалась статистически достоверная разница.

● **Таблица 3.** Динамика показателей функционального состояния кардиореспираторной системы у пациентов, получавших комплекс дыхательной гимнастики на фоне базовой программы медицинской реабилитации (основная группа, n = 33)

● **Table 3.** Dynamics of indicators of the functional state of the cardiorespiratory system in patients who received a complex of respiratory gymnastics against the background of the basic program of medical rehabilitation (main group, n = 33)

Параметры	Показатели функционального состояния кардиореспираторной системы, Ме (Q ₁ ; Q ₃)		
	До	После	p
Пульсоксиметрия, %	99,0 (98,0; 99,0)	98,0 (95,0; 99,0)	0,004*
Артериальное давление, мм рт. ст. систолическое	121,0 (115,0; 128,0)	119,0 (113,0; 125,0)	0,015*
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	77,0 (74,0; 85,0)	78,0 (70,0; 81,0)	0,000
Частота дыхания, в минуту	20,0 (17,0; 20,0)	19,0 (17,0; 22,0)	0,588
Показатели пикфлоуметрии, л/мин	357,0 (228,0; 372,0)	380,0 (290,0; 395,5)	0,064

Примечание: *Внутригрупповая динамика до и после тренировки оценена с использованием критерия Вилкоксона; **Сравнение групп проведено с помощью критерия Манна – Уитни; при p < 0,05 устанавливалась статистически достоверная разница.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований ISSAK I-III, в Российской Федерации и за рубежом была отмечена широкая распространенность симптомов БА. По данным Росстата, заболевания органов дыхания, в т. ч. БА, занимают первое место в структуре заболеваемости в РФ [1].

В соответствии с устоявшейся клинической практикой после купирования острого процесса пациенты переводятся на долечивание II этапа в отделения реабилитации или в санаторно-курортные организации по профилю «Пульмонология» [23, 24], где основная роль принадлежит немедикаментозным методам лечения, влияющим на основные патогенетические механизмы заболевания [25]. При этом описанные ранее методы могут быть

использованы как в виде монотерапии (при легком, контролируемого течения), так и на фоне базисной медикаментозной терапии [2].

В предыдущих исследованиях было отмечено, что регулярная физическая активность уменьшает риск обострения БА [3]. Многими РКИ была доказана роль климатотерапии и лечебной гимнастики в уменьшении симптомов БА, беспокойства, депрессии, улучшении качества жизни пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением [14–16, 19]. В доступной зарубежной и отечественной литературе присутствуют РКИ и сравнительные клинические исследования, подтверждающие эффективность методов физиотерапии в купировании приступов удушья, уменьшении дискринических и эвакуаторных нарушений, уменьшении воспаления и коррекции симптомов дыхательной недостаточности [23, 26–28].

Клиническая эффективность исследуемых адресных персонализированных программ реабилитации у детей с БА, без привязки в конкретному методу, в условиях реальной клинической практики подтверждена статистически значимыми изменениями в динамике основных показателей функционирования кардиореспираторной системы.

Ограничением данного исследования является публикация преимущественно клинических данных и рутинных методов обследования, полученных в исследовании эффективности персонализированных программ

немедикаментозного лечения. В последующих публикациях планируется отразить результаты исследования функции внешнего дыхания, шкалы MRC и оценки психологического статуса, а также данные по сравнению результатов применения отдельных программ лечения в контексте выбора наиболее эффективной адресной программы лечения для пациентов с БА.

ВЫВОДЫ

Анализ результатов, полученных при применении комплекса медицинской реабилитации на основе междисциплинарного подхода у детей с бронхиальной астмой, показывает, что эти методы являются важным звеном медицинской реабилитации, т. к. позволяют каждому пациенту оказывать адресную реабилитационную программу, способствуя выработке высокого уровня приспособительных реакций, повышению неспецифической резистентности организма, удлинению ремиссий, снижению числа обострений заболевания посредством десенсибилизирующего, иммуностимулирующего, противовоспалительного, бронхолитического и бронходренажного эффектов в условиях отделения медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями.



Поступила / Received 30.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2025

Принята в печать / Accepted 12.03.2025

Список литературы / References

1. Батошаргалова БЦ, Мизерницкий ЮЛ, Подольная МА. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):59–69. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
2. Batozhargalova BTs, Mizernitsky YuL, Podolnaya MA. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
3. Быстрицкая ЕВ, Биличенко ТН. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651–660. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>.
4. Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2022;32(5):651–660. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>.
5. Белевский АС, Мещерякова НН (ред.). *Легочная реабилитация*. М.: Издательское предприятие «Атмосфера»; 2018. 76 с.
6. Гаджиева ТА, Хачиров ДГ, Далхаева МТ, Надирова ЗА. Проблемы смертности от бронхиальной астмы в республике Дагестан. *Пульмонология*. 2011;(1):65–69. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-833-850>.
7. Gadzhieva TA, Hachirov DG, Dalhaeva MT, Nadirova ZA. Bronchial asthma mortality in the Dagestan Republic. *Pulmonologiya*. 2011;(1):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-833-850>.
8. Пугренко ЕС, Скотникова ОС, Митрофанов ИМ, Панасенко ЛМ. Особенности качества жизни детей с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;(2):51–59. Режим доступа: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/498>.
9. Putrenko ES, Skotnikova OS, Mitrofanov IM, Panasenko LM. Quality of life in children with bronchial asthma and obstructive bronchitis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;(2):51–59. (In Russ.) Available at: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/498>.
10. Kouri A, Boulet L-P, Kaplan A, Gupta S. An evidence based, point – of-care tool to guide completion of asthma action plans in practice. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1602238. <https://doi.org/10.1183/13993003.02238-2016>.
11. Арутюнян ЭЭ, Михайлова АА, Фролков ВК, Нагорнев СН. Отдаленные результаты применения комплексной физиотерапии у пациентов с истинной экземой, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2024;(2):46–53. Режим доступа: <https://rjrm.ru/wp-content/uploads/2024/09/RJERM-2024-N2-2.pdf>.
12. Arutyunyan EE, Mikhailova AA, Frolov VC, Nagornyov SN. Long-term results of complex physiotherapy in patients with true eczema associated with metabolic syndrome. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2024;(2):46–53. (In Russ.) Available at: <https://rjrm.ru/wp-content/uploads/2024/09/RJERM-2024-N2-2.pdf>.
13. Dudeney J, Sharpe L, Sicouri G, Lorimer S, Dear BF, Jaffe A et al. Attentional Bias in Children with Asthma with and without Anxiety Disorders. *J Abnorm Child Psychol*. 2017;45(8):1635–1646. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0261-1>.
14. Хан МА, Погонченкова ИВ. Современные проблемы и перспективные направления развития детской курортологии и санаторно-курортного лечения. *Вестник восстановительной медицины*. 2018;85(3):2–7. Режим доступа: <https://www.vvmr.ru/archives/2018/3-85-iyun-2018>.
15. Han MA, Pogonchenkova IV. Current problems and perspective directions of development of children's balneology and health resort treatment. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2018;85(3):2–7. (In Russ.) Available at: <https://www.vvmr.ru/archives/2018/3-85-iyun-2018>.
16. Lezmi G, Lejeune S, Pin I, Blanchon S, Bouazza N, Jolaine V et al. Factors Associated with Asthma Severity in Children: Data from the French COBRAPed Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):1969–1979. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.027>.
17. Elnaggar RK. A randomized placebo-controlled study investigating the efficacy of inspiratory muscle training in the treatment of children with bronchial asthma. *J Asthma*. 2021;58(12):1661–1669. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1821058>.
18. Никитин МВ, Чукина ИМ. Санаторно-курортный этап медицинской реабилитации детей, больных бронхиальной астмой. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2016;93(2-2):117. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xwpecn>.
19. Nikitin MV, Chukina IM. Sanatorium and resort stage of medical rehabilitation of children with bronchial asthma. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2016;93(2-2):117. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xwpecn>.
20. Юрова ОВ, Кончугова ТВ, Апанова ТВ, Гильмутдинова ИР, Васильева ВА, Кульчицкая ДБ и др. Оценка клинической эффективности применения

- препарата Лаеннек в комплексной реабилитации пациентов с постковидным синдромом: рандомизированное исследование. *Вестник восстановительной медицины*. 2024;23(1):38–48. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-1-38-48>.
- Yurova OV, Konchugova TV, Apkhanova TV, Gilmudidinova IR, Vasilyeva VA, Kulchitskaya DB et al. Evaluation of the Clinical Effectiveness of the Drug Laennec in Complex Rehabilitation of Patients with Post-COVID Syndrome: a Randomized Trial. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2024;23(1):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-1-38-48>.
14. Рахманин ЮА, Бобровницкий ИП, Нагорнев СН, Яковлев МЮ. Медицина окружающей среды как методологическая основа организации санаторно-курортного лечения пациентов с экологически детерминированной патологией. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2017;94(52):124. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zfxviih>. Rahmanin YuA, Bobrovnickij IP, Nagornev SN, Yakovlev MYu. Environmental medicine as a methodological basis for organizing spa treatment for patients with environmentally determined pathology. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2017;94(52):124. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/zfxviih>.
 15. Лян НА, Хан МА, Филатова ТА, Калиновская ИИ. Современные технологии медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой. В: *Тезисы XVIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):151–350. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/944/820>. Lyan NA, Han MA, Filatova TA, Kalinovskaya II. Modern technologies of medical rehabilitation of children with bronchial asthma. In: *Theses of the XVII Russian Congress "Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery" with international participation. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(4):151–350. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/944/820>.
 16. Собиорова ГН, Масиеро С, Усманходжаева АА, Бекчанова МР, Демин НА. Реабилитация кардиологических пациентов с постковидным синдромом: результаты пилотного клинического исследования. *Вестник восстановительной медицины*. 2024;23(2):7–16. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-2-7-16>. Sobirova GN, Masiero S, Usmanhodjaeva AA, Bekchanova MR, Demin NA. Rehabilitation of Cardiological Patients with Post-COVID Syndrome: Morphofunctional Data Report. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2024;23(2):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-2-7-16>.
 17. Elnaggar RK, Shendy MA, Elfakharany MS. Effect of 8 Weeks of Incremental Aerobic Training on Inflammatory Mediators, Cardiorespiratory Indices, and Functional Capacity in Obese Children with Bronchial Asthma. *Pediatr Exerc Sci*. 2021;33(1):23–31. <https://doi.org/10.1123/pes.2020-0076>.
 18. Гришечкина ИА, Ансокова МА, Марченкова ЛА, Юрова ОВ, Фесюн АД. Реабилитация взрослых пациентов с пульмонологическими проявлениями постковидного синдрома: обзорная статья. *Вестник восстановительной медицины*. 2023;22(3):90–101. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-3-90-101>. Grishechkina IA, Ansokova MA, Marchenkova LA, Yurova OV, Fesyun AD. Rehabilitation of Adult Patients with Pulmonological Manifestations of Long COVID: a Review. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2023;22(3):90–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-3-90-101>.
 19. Поберская ВА. Расширение методических аспектов применения углекислых ванн у взрослого и детского контингента больных. *Вестник восстановительной медицины*. 2018;85(3):91–96. Режим доступа: <https://www.vvmr.ru/archives/2018/3-85-iyun-2018>. Poberskaya VA. Expansion of methodical aspects of use of carbon bath in adult and child contingent of patients. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2018;85(3):91–96. (In Russ.) Available at: <https://www.vvmr.ru/archives/2018/3-85-iyun-2018>.
 20. Лян НА, Микитченко НА, Ковальчук ЛВ. Санаторно-курортный этап медицинской реабилитации детей с аллергическими заболеваниями. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2016;93(2-2):97. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xwvplz0>. Lyan NA, Mikitchenko NA, Koval'chuk LV. Sanatorium and resort stage of medical rehabilitation of children with allergic diseases. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2016;93(2-2):97. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xwvplz0>.
 21. Корчажкина НБ, Хан МА, Червинская АВ, Микитченко НА, Лян НА. Сочетанные методы галотерапии в медицинской реабилитации детей с заболеваниями органов дыхания. *Вестник восстановительной медицины*. 2018;85(3):58–62. Режим доступа: <https://www.vvmr.ru/archives/2018/3-85-iyun-2018/>. Korchazhkina NB, Han MA, Chervinskaya AV, Mikitchenko NA, Lyan NA. Combined methods of halotherapy in medical rehabilitation of children with respiratory diseases. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2018;85(3):58–62. (In Russ.) Available at: <https://www.vvmr.ru/archives/2018/3-85-iyun-2018/>.
 22. Красавина ЕС, Алексеева СИ. Физическая реабилитация детей 6–9 лет с бронхиальной астмой средствами адаптивной физической культуры. *Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация*. 2018;3(1):58–62. Режим доступа: <https://fkis74.ru/index.php/fkstdr/article/view/262>. Krasavina ES, Alekseeva SI. Development of function of external breathing in children 6–9 years with bronchial asthma while helping treatment respiratory gymnastics. *Physical Culture. Sport. Tourism. Motor Recreation*. 2018;3(1):58–62. (In Russ.) Available at: <https://fkis74.ru/index.php/fkstdr/article/view/262>.
 23. Пелишенко ТГ, Нагорнев СН, Круглова ЛС. Применение международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации пациентов с полипозным риносинуситом, ассоциированным с бронхиальной астмой. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2024;2(3):35–45. Режим доступа: <https://rjrm.ru/wp-content/uploads/2024/09/RJERM-2024-Nº2-pdf>. Pelishenko TG, Nagornev SN, Kruglova LS. Application of the international classification of functioning disabilities and health for evaluating the effectiveness of rehabilitation of patients with polypous rhinosinusitis, associated with bronchial asthma. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2024;2(3):35–45. (In Russ.) Available at: <https://rjrm.ru/wp-content/uploads/2024/09/RJERM-2024-Nº2-pdf>.
 24. Фесюн АД. Современное состояние и перспективы развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации. *Вестник восстановительной медицины*. 2023;22(1):8–15. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-1-8-15>. Fesyun AD. Current Status and Prospects for the Development of Health Resort Complex of the Russian Federation. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2023;22(1):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-1-8-15>.
 25. Карраро У. Апоптоз скелетных мышц обсуждаемый вопрос, который в настоящее время успешно решен в пользу Падуанской школы скелетных мышц. Обзор. *Вестник восстановительной медицины*. 2023;22(5):93–97. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-5-93-97>. Carraro U. Skeletal Muscle Apoptosis: a Debated Issue Now Well Resolved in Favor of the Padua School of Skeletal Muscle. A Review. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2023;22(5):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-5-93-97>.
 26. Lipej M, Plavec D, Živković J, Malev O, Nogalo B, Magdić R et al. Effect of pulmonary rehabilitation in an allergen safe outdoor environment on children and adolescents with mild to moderate persistent allergic asthma. *J Asthma*. 2020;58(10):1377–1383. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1784192>.
 27. Ahnert J, Löffler S, Müller J, Vogel H. Systematic Literature Review on Interventions in Rehabilitation for Children and Adolescents with Asthma Bronchiale. *Rehabilitation*. 2010;49(3):147–159. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254081>.
 28. Wolf S, Winkler R. A systematic Analysis of Evaluation Methods for Inpatient Children and Adolescents Rehabilitation Programs *Klin Padiatr*. 2020;232(4):187–196. <https://doi.org/10.1055/a-1177-1115>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Ю. Яковлев, Л.А. Марченкова

Концепция и дизайн исследования – М.Ю. Яковлев, Л.А. Марченкова, Н.Ф. Туманова-Пономарева

Написание текста – А.В. Пономарева, С.А. Барышева, Л.А. Марченкова, И.А. Гришечкина

Сбор и обработка материала – А.В. Пономарева

Обзор литературы – А.В. Пономарева, И.А. Гришечкина, И.Г. Шиман

Анализ материала – А.В. Пономарева, И.А. Гришечкина, Н.Ф. Туманова-Пономарева

Статистическая обработка – С.А. Барышева, М.Ю. Яковлев

Редактирование – С.А. Барышева, М.Ю. Яковлев, Л.А. Марченкова, И.А. Гришечкина

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Пономарева, С.А. Барышева, М.Ю. Яковлев, Л.А. Марченкова, И.А. Гришечкина, Н.Ф. Туманова-Пономарева, И.Г. Шиман

Contribution of authors:

Concept of the article – Maxim Yu. Yakovlev, Larisa A. Marchenkova

Study concept and design – Maxim Yu. Yakovlev, Larisa A. Marchenkova, Natalya F. Tumanova-Ponomareva

Text development – Alesya V. Ponomareva, Svetlana A. Barysheva, Larisa A. Marchenkova, Irina A. Grischechkina

Collection and processing of material – Alesya V. Ponomareva

Literature review – Alesya V. Ponomareva, Irina A. Grischechkina, Ilya G. Shiman

Material analysis – Alesya V. Ponomareva, Irina A. Grischechkina, Natalya F. Tumanova-Ponomareva

Statistical processing – Svetlana A. Barysheva, Maxim Yu. Yakovlev

Editing – Svetlana A. Barysheva, Maxim Yu. Yakovlev, Larisa A. Marchenkova, Irina A. Grischechkina

Approval of the final version of the article – Alesya V. Ponomareva, Svetlana A. Barysheva, Maxim Yu. Yakovlev, Larisa A. Marchenkova, Irina A. Grischechkina, Natalya F. Tumanova-Ponomareva, Ilya G. Shiman

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

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Пономарева Аlesia Владимировна, заведующая отделением медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями, Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница; 664009, Россия, Иркутск, ул. Советская, д. 57; zavomr@imdkb.ru

Барышева Светлана Александровна, заведующая приемным отделением научно-клинического центра, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; BaryshevaSA@nmicrk.ru

Яковлев Максим Юрьевич, д.м.н., заместитель директора по стратегическому развитию медицинской деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; профессор кафедры общей гигиены, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5260-8304>; masdat@mail.ru

Марченкова Лариса Александровна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского управления, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>; MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Гришечкина Ирина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник изучения механизмов действия физических факторов, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-4384-2860>; GrischechkinaIA@nmicrk.ru

Туманова-Пономарева Наталья Федоровна, к.м.н., начальник информационно-аналитического отдела, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; TumanovaNF@nmicrk.ru

Шиман Илья Геннадьевич, к.м.н., главный врач, Детский санаторий «Отдых»; 140185, Россия, Московская область, Жуковский, ул. Дзержинского, д. 11; <https://orcid.org/0009-0003-1069-6291>; i.shiman@babysun.ru

Information about the authors:

Alesya V. Ponomareva, Head of the Department of Medical Rehabilitation for Patients with Somatic Diseases, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital; 57, Sovetskaya St., Irkutsk, 664009, Russia; zavomr@imdkb.ru

Svetlana A. Barysheva, Head of the Admissions Department of the Scientific and Clinical Center, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; BaryshevaSA@nmicrk.ru

Maxim Yu. Yakovlev, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Strategic Development of Medical Activities, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; Professor of the Department of General Hygiene, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5260-8304>; masdat@mail.ru

Larisa A. Marchenkova, Dr. Sci. (Med.), Head of Research Department, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>; MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Irina A. Grischechkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher for the Study of the Mechanisms of Action of Physical Factors, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4384-2860>; GrischechkinaIA@nmicrk.ru

Natalya F. Tumanova-Ponomareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Information and Analytical Department, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; TumanovaNF@nmicrk.ru

Ilya G. Shiman, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Children's Sanatorium "Otдых"; 11, Dzerzhinsky St., Moscow Region, Zhukovsky, 140185, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-1069-6291>; i.shiman@babysun.ru

Показатели качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких после вакцинации ПКВ13: апостериорный анализ 10-летнего наблюдения

Г.Л. Игнатова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>, igln@mail.ru

С.Н. Авдеев^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

В.Н. Антонов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, ant-vn@yandex.ru

Е.В. Блинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>, blinel@mail.ru

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Введение. Естественное течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется обострением симптомов и снижением качества жизни (КЖ). КЖ является комплексным показателем для оценки здоровья и благополучия людей, на который влияет множество факторов. Низкий уровень КЖ распространен среди пациентов с ХОБЛ, особенно на поздних стадиях. В 2023 г. были опубликованы результаты 10-летней оценки эффективности вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции, однако они не включали анализ КЖ.

Цель. Провести апостериорный анализ оценки КЖ за 10 лет наблюдения у пациентов с ХОБЛ, вакцинированных конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 13 (ПКВ13).

Материалы и методы. В исследование было включено 362 пациента мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в Областном пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2022 гг. Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар 13. Оценка КЖ проводилась с помощью двух опросников: русскоязычной версии опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и универсального опросника CAT.

Результаты. Показатели шкал опросника SGRQ в исследуемых группах достоверно не различались ($p > 0,05$). Уже через год после начала наблюдения выявлены изменения КЖ по всем шкалам опросника с сохранением статистически значимых изменений на протяжении 10 лет наблюдения. В группе наблюдения невакцинированных пациентов не отмечалось ни клинически, ни статистически значимого изменения параметров КЖ по всем критериям. Подобная динамика была продемонстрирована и по показателю опросника CAT.

Выводы. Вакцинопрофилактика пневмококковыми вакцинами оказывает достоверное положительное влияние на КЖ пациентов с ХОБЛ как минимум в 10-летней перспективе наблюдения. Применение опросников КЖ позволяет ориентироваться на правильность выбранной лечебной тактики как в ранние, так и в отдаленные периоды наблюдения за пациентами с ХОБЛ.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, эффективность, конъюгированная вакцина, респираторная патология, опросники

Для цитирования: Игнатова ГЛ, Авдеев СН, Антонов ВН, Блинова ЕВ. Показатели качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких после вакцинации ПКВ13: апостериорный анализ 10-летнего наблюдения. *Медицинский совет.* 2025;19(9):44–49. <https://doi.org/10.21518/ms2025-190>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The quality of life indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease after PCV vaccination: A posteriori analysis of 10-year follow-up

Galina L. Ignatova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>, igln@mail.ru

Sergey N. Avdeev^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

Vladimir N. Antonov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, ant-vn@yandex.ru

Elena V. Blinova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>, blinel@mail.ru

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

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

³ Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Introduction. The natural course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by an exacerbation of symptoms and a decrease in quality of life (QOL). QOL is a complex indicator for assessing people's health and well-being, which is influenced by many factors. Health-related QOL assessment tools are widely used to determine physical, functional, social, and psychosocial well-being from a patient's perspective. Low QOL levels are common among patients with COPD, especially in the late stages. In 2023, the results of a 10-year evaluation of the effectiveness of vaccine prophylaxis against pneumococcal infection were published, but they did not include a QOL analysis.

Aim. To conduct a posteriori analysis of the assessment of QOL over 10 years of follow-up in patients with COPD vaccinated with conjugated pneumococcal vaccine Prevenar 13 (PCV13).

Materials and methods. The study included a total of 362 male patients who were treated or monitored at the Chelyabinsk Regional Pulmonological Center in 2012–2022. The 13-valent conjugated pneumococcal vaccine Preventar-13 was used for vaccine prophylaxis. The QOL assessment was conducted using two questionnaires: the Russian-language version of the St. George Hospital Questionnaire (SGRQ), and the universal CAT questionnaire.

Results. The indicators of the SGRQ questionnaire scales in the studied groups did not significantly differ ($p > 0.05$). A year after the start of the observation, changes in QOL were detected on all scales of the questionnaire, while maintaining statistically significant changes over the 10 years of observation. In the observation group of unvaccinated patients, there was no clinically or statistically significant change in QOL parameters according to all criteria. A similar dynamic was demonstrated by the indicator of the CAT questionnaire.

Conclusions. Vaccine prophylaxis with pneumococcal vaccines has a significant positive effect on the QOL of patients with COPD, at least in the 10-year follow-up period. The use of QOL questionnaires makes it possible to focus on the correctness of the chosen treatment tactics both in the early and long-term periods of follow-up of patients with COPD. The use of PCV13 for the vaccination of COPD patients reliably minimizes the number of exacerbations requiring outpatient and hospital treatment, reduces the number of episodes of pneumonia as much as possible, and reduces the cost of the healthcare system to combat this nosology.

Keywords: vaccine prevention, efficacy, conjugated vaccine, respiratory pathology, questionnaires

For citation: Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN, Blinova EV. The quality of life indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease after PCV vaccination: A posteriori analysis of 10-year follow-up. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-190>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронические респираторные заболевания (ХРЗ) являются одними из самых распространенных неинфекционных заболеваний во всем мире [1, 2]. Растущая смертность от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является тревожной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [3, 4]. Ранняя диагностика, а также профилактика начала и прогрессирования заболевания имеют решающее значение. ХОБЛ является широко распространенным и в основном предотвратимым респираторным заболеванием, характеризующимся постоянными респираторными симптомами и ограниченным потоком воздуха в легких [5, 6]. Естественное течение ХОБЛ характеризуется обострением симптомов и снижением качества жизни (КЖ) [7, 8].

КЖ является комплексным показателем для оценки здоровья и благополучия людей, на который влияет множество факторов [9]. Инструменты оценки КЖ, связанного со здоровьем, широко используются для определения физического, функционального, социального и психосоциального благополучия с точки зрения пациента. Низкий уровень КЖ распространен среди пациентов с ХОБЛ, особенно на поздних стадиях. Клинические показатели, такие как одышка, частые обострения, напрямую влияют на показатели КЖ и, согласно международным и национальным клиническим рекомендациям, являются основными триггерными точками, на которые нацелены терапевтические

и профилактические усилия [6]. Кроме того, развитие внебольничных пневмоний у пациентов с ХОБЛ также негативно влияет как на течение основного заболевания и прогноз, так и на КЖ пациентов [10–12]. Недавние рекомендации еще больше подчеркивают важность КЖ, рекомендуя его в качестве цели лечения для пациентов с ХОБЛ [5, 6].

Вопросам профилактики пневмококковыми вакцинами на кафедре терапии Института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского медицинского университета активно уделяют повышенное внимание с 2006 г. До появления конъюгированных вакцин применялась и изучалась пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ23), с 2012 г. приоритет отдается изучению эффективности вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13). В настоящее время число вакцинированных пациентов с ХОБЛ превышает 1 000. Таким образом, период наблюдения составляет более 10 лет, что позволяет не только делать выводы об эффективности ПКВ13, но также говорить о влиянии вакцинопрофилактики на смертность в исследуемой когорте пациентов. В 2023 и 2024 гг. были опубликованы результаты 10-летней оценки эффективности вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции, однако они не включали анализ КЖ [13, 14].

Цель исследования – провести апостериорный анализ оценки КЖ за 10 лет наблюдения у пациентов с ХОБЛ, вакцинированных конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 13 (ПКВ13).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 362 пациента мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в Областном пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2022 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD – 2011. Средний возраст исследуемых групп составил 69,47 (61,14; 75,22) года, структура пациентов представлена в *табл. 1*. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования (пульсоксиметрия; спирография на аппарате MIR SPIROLAB I (MIR, Италия)).

Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар 13. После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на две группы наблюдения. 1-ю группу ($n = 150$) составили больные, вакцинированные ПКВ13. Во 2-ю вошли пациенты с ХОБЛ, по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами. Группу наблюдения составили 212 больных.

Оценка КЖ проводилась с помощью двух опросников: русскоязычной версии опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и универсального опросника CAT [15, 16]. При помощи опросника SGRQ проводится сравнительная оценка КЖ в зависимости от стадии заболевания, влияния различных программ фармакотерапии и других методов лечения, в т. ч. на КЖ, а также иных здравоохранительных инициатив, связанных с организацией медицинской помощи, выбором врачебной тактики и образовательными программами. В опросник SGRQ включено 76 вопросов, структурированных таким образом, что ответы на них отражают субъективную оценку больным респираторных расстройств (характер физической деятельности и ее ограничения; психосоциальная адаптация; влияние статуса здоровья на трудовую деятельность и повседневную активность; эмоциональное восприятие болезни; отношения с близкими людьми; потребность в лечении; прогноз заболевания). Опросник SGRQ состоит из 4 доменов (шкал): 1 – шкала симптомов (*Symptoms*); 2 – шкала активности (*Activity*); 3 – шкала воздействия (влияния) (*Impact*); 4 – общий счет (*Total*).

Шкала симптомов затрагивает воздействие симптомов обструкции дыхательных путей, их частоту и серьезность. Шкала активности связана с видами деятельности, которые мотивируют или затрудняют дыхание больного ХОБЛ. Шкала воздействия включает ряд аспектов, связанных с социальной деятельностью и психологическими нарушениями, вызванными бронхообструктивным синдромом. Также подсчитывается общий счет, суммирующий влияние заболевания на общее состояние здоровья.

Оценка производится по 100-балльной шкале, при этом чем выше балл, тем более негативное влияние оказывает болезнь на КЖ респондента. С помощью данного опросника рассчитывается КЖ больных как в целом (шкала *Total*), так и отдельно по каждой из 3 шкал – *Symptoms*, *Activity*, *Impact*. В исследованиях, проводимых в динамике заболевания, или при оценке эффективности различных лечебных программ клинически

значимыми считаются изменения той или иной шкалы минимум на 4 балла.

Опросник CAT состоит из восьми пар утверждений, которые противоположны друг другу. Они охватывают такие аспекты, как кашель, отделение мокроты, затруднение дыхания, одышка, ограничение активности, уверенность, сон и энергичность. Пациенту предлагается отметить точку, которая ближе всего к его ощущениям. Каждой точке присваивается балл. Считается, что сумма набранных баллов от 0 до 10 означает незначительное влияние болезни на повседневную жизнь, от 11 до 20 – умеренное, от 21 до 30 – выраженное, от 31 до 40 – очень серьезное.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа STATISTICA для WINDOWS 13, t-test с неравными дисперсиями, 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из представленного материала (*табл. 1*), в обеих группах преобладали тяжелые формы заболевания и частые обострения. Группы были сопоставимы по возрастному составу и структуре степени тяжести.

В *табл. 2* представлены данные о количестве обострений, числе госпитализаций и случаях развития пневмоний у пациентов обследуемых групп на протяжении 10-летнего периода наблюдения. Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70% наблюдавшихся пациентов на момент обращения. Среди вакцинированных ПКВ13 пациентов через год наблюдения отмечалось снижение числа обострений в 6,5 раза – со 130 случаев (показатель 866 на 1 000 пациентов) до 25 случаев (показатель 166,7 на 1 000 пациентов) в группе ПКВ13 ($p < 0,05$). У пациентов, вакцинированных ПКВ13, через 5 лет количество обострений в сравнении с первым годом после вакцинации значимо не изменилось и составило 33 случая (показатель 220,0 на 1 000 пациентов) и 45 случаев через 10 лет (показатель 300,0 на 1 000 пациентов), что в 4,0 и 2,8 раза ниже показателей до начала иммунизации соответственно. Это свидетельствует о том, что эффективность вакцинации ПКВ13 сохраняется на должном уровне как минимум в течение 10 лет наблюдения.

Были проанализированы данные о КЖ пациентов, результаты представлены в *табл. 3*.

Исходные показатели шкал опросника SGRQ в исследуемых группах достоверно не различались ($p > 0,05$). Уже через год после начала наблюдения выявлены изменения КЖ по всем шкалам опросника с сохранением статистически значимых изменений на протяжении 10 лет наблюдения. В группе наблюдения невакцинированных пациентов не отмечалось ни клинически, ни статистически значимого изменения параметров КЖ по всем критериям.

Подобная динамика была продемонстрирована и по показателю опросника CAT (*табл. 4*). В отличие от опросника SGRQ, CAT требует совсем немного времени для заполнения, что делает его удобным для повседневного использования в лечебной работе.

● **Таблица 1.** Возрастной состав пациентов
● **Table 1.** Age profile of patients

Степень тяжести	Риск	п/%	Возраст	п/%	Возраст
		1-я группа		2-я группа	
GOLD 1	A	9/6	67,12 (64,11; 70,12)	8/3,7	68,19 (64,12; 72,26)
GOLD 2	B	22/14,7	69,05 (64,86; 73,24)	21/10	70,10 (65,11; 75,09)
GOLD 3	C	69/46	69,56 (65,09; 74,03)	89/42	70,21 (66,18; 74,24)
GOLD 4	D	50/33,3	67,69 (63,16; 72,23)	94/44,3	70,43 (65,65; 75,21)
Итого		150	69,25 (64,45; 74,05)	212	69,70 (64,14; 75,26)

● **Таблица 2.** Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
● **Table 2.** Change in rates of exacerbations, hospital admissions and pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Группа	Число пациен-тов, п	Количество обострений ХОБЛ в год				Количество госпитализаций в год				Количество бактериальных пневмоний в год (без учета COVID-19)				Досто-верность различий
		Исход-но	Годы наблюдения			Исход-но	Годы наблюдения			Исход-но	Годы наблюдения			
			1 год	5 лет	10 лет		1 год	5 лет	10 лет		1 год	5 лет	10 лет	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1-я	150	130	25	33	45	143	25	32	48	25	4	7	4*	p ₁₋₄ < 0,05
2-я	212	178	150	188	232	191	192	202	240	36	28	47	45*	
Достоверность различий между группами			p ₁₋₂ < 0,05				p ₁₋₂ < 0,05				p ₁₋₂ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,05	

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – расчет на количество выживших.

● **Таблица 3.** Динамика показателей опросника SGRQ
● **Table 3.** Change in SGRQ scores

Индекс	Исходно				1 год				10 лет			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
	95% ДИ, $p < 0,05$				95% ДИ, $p < 0,05$				95% ДИ, $p < 0,05$			
1-я группа. Вакцинированные ПКВ13	49,49 (48,57; 50,41)	39,35 (38,23; 40,46)	38,69 (37,64; 39,74)	40,16 (38,99; 41,32)	36,98* (35,94; 38,01)	35,88* (34,36; 36,21)	32,16* (31,02; 33,30)	34,33* (33,22; 35,43)	38,16* (37,11; 39,17)	37,12 (36,27; 38,28)	34,26* (32,56; 35,13)	35,12* (33,24; 36,27)
2-я группа. Без вакцинации	50,60 (49,90; 51,30)	41,52 (40,41; 42,63)	40,13 (39,14; 41,12)	40,62 (39,61; 41,62)	50,72 (50,04; 51,39)	41,75 (40,64; 42,85)	40,3 (39,33; 41,31)	40,91 (39,92; 41,84)	50,14 (49,95; 51,24)	42,25 (40,43; 43,15)	41,15 (39,42; 41,42)	41,17 (40,14; 42,24)

Примечание. 1 – шкала симптомов (Symptoms); 2 – шкала активности (Activity); 3 – шкала воздействия (влияния) (Impact); 4 – общий счет (Total). * – $p < 0,05$.

● **Таблица 4.** Динамика показателей опросника CAT
● **Table 4.** Change in CAT scores

Исходно		1 год		10 лет	
1-я группа. Вакцинированные ПКВ13	2-я группа. Без вакцинации	1-я группа. Вакцинированные ПКВ13	2-я группа. Без вакцинации	1-я группа. Вакцинированные ПКВ13	2-я группа. Без вакцинации
24,60 (23,50; 25,70)	24,51 (23,61; 25,42)	19,08* (18,33; 19,82)	25,18 (24,37; 25,99)	19,6* (18,87; 20,32)	25,51 (24,74; 25,28)

Примечание. * – $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой нами популяции общий уровень госпитализации по причине обострений ХОБЛ и развития внебольничной пневмонии был высоким. Соответственно, правомерно ожидать, что КЖ пациентов будет зависеть и от самого факта инцидента (обострение и госпитализация), и от клинической симптоматики (в том числе от уровня одышки). Устранение дискомфорта является важной целью длительного динамического наблюдения за пациентами как в условиях стационара, так и на амбулаторном этапе. В целом дискомфорт можно разделить на физический и психологический с сильными ассоциациями между некоторыми причинами. Причины дискомфорта, влияющие и на КЖ, включают усталость, бессонницу и одышку. Психологический дискомфорт включает в себя неприятные эмоции, которые могут привести к тревоге, депрессии, смущению и изоляции. Сосуществование тревоги и одышки является примером сильно связанного физического и психологического дискомфорта, который часто встречается при обострениях ХОБЛ. Только 10% сообщают о тяжелой или экстремальной тревоге или депрессии [17]. Пациенты с ХОБЛ испытывают медленное прогрессирование дыхательной недостаточности [18, 19]. Основное внимание в лечении ХОБЛ уделяется снятию психологического стресса, связанного с хронической одышкой и острым ухудшением респираторных симптомов, особенно на конечной стадии ХОБЛ [20, 21]. Обострения и внебольничные пневмонии ухудшают респираторные симптомы, что приводит в конечном итоге к снижению КЖ, выраженному в различных аспектах [22, 23]. Недооценка или полное отсутствие оценки КЖ снижает эффективность проводимого лечения, в особенности вакцинопрофилактики,

т. к. данный вид терапии направлен прежде всего на отдаленную перспективу [24, 25].

В доступной медицинской литературе практически нет данных об оценке показателей КЖ при анализе эффективности проводимых профилактических программ, в частности касающихся применения вакцин против пневмококковой инфекции. Особенную актуальность имеет длительность наблюдения. Приведенные данные о 10-летнем наблюдении еще раз демонстрируют эффективность конъюгированной 13-валентной вакцины Превенар 13, особенно в отношении улучшения КЖ пациентов в долгосрочной перспективе. Каждое такое исследование вносит свой вклад в совершенствование подходов к разработке программ вакцинопрофилактики.

ВЫВОДЫ

1. Вакцинопрофилактика пневмококковыми вакцинами оказывает достоверное положительное влияние на КЖ пациентов с ХОБЛ как минимум в 10-летней перспективе наблюдения.

2. Применение опросников КЖ позволяет ориентироваться на правильность выбранной лечебной тактики как в ранние, так и в отдаленные периоды наблюдения за пациентами с ХОБЛ.

3. Применение ПКВ13 для вакцинации больных ХОБЛ достоверно позволяет минимизировать число обострений, требующих амбулаторного и госпитального лечения, максимально сократить число эпизодов пневмонии и издержки системы здравоохранения на борьбу с данной нозологией.



Поступила / Received 15.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2025

Принята в печать / Accepted 03.04.2025

Список литературы / References

1. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ*. 2022;378:e069679. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679>.
2. Dharmage SC, Phaner R, Agustí A. Treatable traits in pre-COPD: Time to extend the treatable traits paradigm beyond established disease. *Respirology*. 2024;29(7):551–562. <https://doi.org/10.1111/resp.14760>.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
4. Cadham CJ, Oh H, Han MK, Mannino D, Cook S, Meza R et al. The prevalence and mortality risks of PRISm and COPD in the United States from NHANES 2007–2012. *Respir Res*. 2024;25(1):208. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02841-y>.
5. 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;42(2):93–100. <https://doi.org/10.1159/000535474>.
6. Guay CA, Maltais F, Beaudoin C, Carmichael PH, Laouan Sidi EA, Perreault L et al. Trends in COPD severe exacerbations, and all-cause and respiratory mortality, before and after implementation of newer long-acting bronchodilators in a large population-based cohort. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):450. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03277-2>.
7. Авдеев СН, Лещенко ИВ, Айсанов ЗР. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(5):587–594. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594>. Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR. New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2023;33(5):587–594. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594>.
8. Huang Y, Niu Y, Wang X, Li X, He Y, Liu X. Identification of novel biomarkers related to neutrophilic inflammation in COPD. *Front Immunol*. 2024;15:1410158. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1410158>.
9. Li HM, Zhong BL. Quality of life among college students and its associated factors: a narrative review. *AME Med J*. 2022;7:38. <https://doi.org/10.21037/amj-22-96>.
10. Anandan J, Dwivedi DP, Govindaraj V. Clinical phenotypes of COPD and their impact on quality of life: A cross-sectional study. *Respir Med*. 2023;220:107452. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107452>.
11. Megari K. Quality of Life in Chronic Disease Patients. *Health Psychol Res*. 2013;1(3):e27. <https://doi.org/10.4081/hpr.2013.e27>.
12. Bordon J, Slomka M, Gupta R, Furmanek S, Cavallazzi R, Sethi S et al. Hospitalization due to community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, epidemiology and outcomes. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(2):220–226. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.025>.
13. Игнатова ГЛ, Авдеев СН, Антонов ВН, Блинова ЕВ. Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(6):750–758. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758>. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN, Blinova EV. Ten-year analysis of the efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2023;33(6):750–758. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758>.
14. Игнатова ГЛ, Авдеев СН, Антонов ВН, Блинова ЕВ, Осиков МВ. Вакцинопрофилактика против пневмококковой инфекции, как инструмент снижения смертности у пациентов ХОБЛ и ИБС. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024;(94):8–19. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-8-19>. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN, Blinova EV, Osikov MV. Vaccination against pneumococcal infection as a tool to reduce mortality in patients

- with COPD and IHD. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2024;(94):8–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-8-19>.
15. Winterberg AV, Richmond S, Tighe NTG, Buckley J, Buck DW. Implementation of a standardized questionnaire for documenting preoperative respiratory illness in paediatric patients. *BMJ Open Qual*. 2024;13(4):e002843. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-002843>.
 16. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Resp J*. 2009;34(3):648–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>.
 17. Hegelund MH, Jagerova L, Olsen MF, Rysø CK, Ritz C, Dungu AM et al. Health-related quality of life predicts prognosis in individuals with COPD hospitalized with community-acquired pneumonia – a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2024;14(1):27315. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74933-0>.
 18. Tan D, Wang B, Cao P, Wang Y, Sun J, Geng P et al. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: a randomized controlled non-inferiority trial. *Crit Care*. 2024;28(1):250. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05040-9>.
 19. Hardang IM, Søyseth V, Kononova N, Hagve TA, Einvik G. COPD: Iron Deficiency and Clinical Characteristics in Patients With and Without Chronic Respiratory Failure. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2024;11(3):261–269. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2023.0477>.
 20. Tu Y, Chen Y, Li X, Wang Y, Fang B, Ren Y, Wang C. Advances in acute COPD exacerbation: clarifying specific immune mechanisms of infectious and non-infectious factors. *Ther Adv Respir Dis*. 2025;19:17534666241308408. <https://doi.org/10.1177/17534666241308408>.
 21. Li J, Liang L, Samuel Cai Y, Zuo Y, Su J, Feng L et al. Tracking COPD exacerbation patterns and forecasting readmission risks utilizing electronic medical records. *Int J Med Inform*. 2024;189:105505. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2024.105505>.
 22. Aggarwal B, Jones P, Casas A, Gomes M, Juthong S, Litewka D et al. Association between Increased Risk of Pneumonia with ICS in COPD: A Continuous Variable Analysis of Patient Factors from the IMPACT Study. *Pulm Ther*. 2024;10(2):183–192. <https://doi.org/10.1007/s41030-024-00255-1>.
 23. Nakagawa N, Katsurada M, Fukuda Y, Noguchi S, Horita N, Miki M et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2025;34(175):240183. <https://doi.org/10.1183/16000617.0183-2024>.
 24. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100–2132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2).
 25. Roberts MH, Mannino DM, Mapel DW, Lunacek O, Amin S, Farrelly E et al. Disease Burden and Health-Related Quality of Life (HRQoL) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in the US – Evidence from the Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) from 2016–2019. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:1033–1046. <https://doi.org/10.2147/COPD.S446696>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, С.Н. Авдеев
 Концепция и дизайн исследования – В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, С.Н. Авдеев
 Написание текста – В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, С.Н. Авдеев
 Сбор и обработка материала – В.Н. Антонов, Е.В. Блинова
 Обзор литературы – В.Н. Антонов
 Анализ материала – В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, С.Н. Авдеев
 Статистическая обработка – В.Н. Антонов, Е.В. Блинова
 Редактирование – Г.Л. Игнатова, С.Н. Авдеев
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir N. Antonov, Galina L. Ignatova, Sergey N. Avdeev
 Study concept and design – Vladimir N. Antonov, Galina L. Ignatova, Sergey N. Avdeev
 Text development – Vladimir N. Antonov, Galina L. Ignatova, Sergey N. Avdeev
 Collection and processing of material – Vladimir N. Antonov, Elena V. Blinova
 Literature review – Vladimir N. Antonov
 Material analysis – Vladimir N. Antonov, Galina L. Ignatova, Sergey N. Avdeev
 Statistical processing – Vladimir N. Antonov, Elena V. Blinova
 Editing – Galina L. Ignatova, Sergey N. Avdeev
 Approval of the final version of the article – Vladimir N. Antonov, Galina L. Ignatova, Sergey N. Avdeev

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; igligh@mail.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. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; serg_avdeev@list.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
Блинова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, ведущий научный сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; blinel@mail.ru

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy of Institute of Continuing Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; igligh@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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; serg_avdeev@list.ru
Vladimir N. Antonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of 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
Elena V. Blinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy of Institute of Continuing Professional Education, Leading Researcher of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; blinel@mail.ru

Влияние противодиабетических препаратов на течение бронхиальной астмы

В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, А.В. Николаев, А.А. Чугунов✉, alexandrchugun@yandex.ru, К.М. Рязанова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Результаты современных исследований показывают, что, несмотря на новые подходы к лечению бронхиальной астмы (БА), включая новые стратегии использования комбинаций ингаляционных и биологических препаратов, около 5–10% пациентов относятся к фенотипу с устойчивой резистентностью к стандартной терапии, более выраженной бронхиальной реактивностью и, как следствие, склонностью к частым обострениям. В связи с этим необходимо изучение и внедрение дополнительных методов терапии БА. БА и сахарный диабет являются серьезными хроническими заболеваниями, которые значительно влияют на качество жизни миллионов людей по всему миру. БА характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, что приводит к периодическим приступам удушья, свистящего дыхания и одышки. Сахарный диабет, в свою очередь, является метаболическим заболеванием, связанным с хронической гипергликемией вследствие дефектов секреции инсулина, инсулинорезистентности или обоих этих факторов. Современные исследования свидетельствуют, что противодиабетические препараты, такие как метформин и препараты класса агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), могут оказывать положительное влияние на течение БА. Новое британское исследование, проведенное группой под руководством Хлои Блум из Имперского колледжа Лондона, продемонстрировало, что метформин снижает вероятность возникновения приступов астмы на 30%, а добавление к терапии препарата аГПП-1 уменьшает эту вероятность еще на 40%. В экспериментальных исследованиях препараты для лечения диабета, метформин и аГПП-1, уменьшали воспаление дыхательных путей, гиперреактивность и ремоделирование бронхов. Эти результаты подчеркивают необходимость углубленного изучения потенциала противодиабетических препаратов в лечении БА в сочетании с ожирением либо сахарным диабетом 2-го типа и предполагают возможность репрофилирования антидиабетических препаратов в столь необходимые альтернативные методы лечения БА.

Ключевые слова: сахарный диабет, метформин, бронхиальная астма, агонисты ГПП-1, гипогликемические препараты, ожирение

Для цитирования: Салухов ВВ, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Николаев АВ, Чугунов АА, Рязанова КМ. Влияние противодиабетических препаратов на течение бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2025;19(9):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2025-208>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of antidiabetic drugs on the course of bronchial asthma

Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Andrey V. Nikolaev, Aleksandr A. Chugunov✉,

alexandrchugun@yandex.ru, Ksenia M. Ryazanova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Results of modern research show that despite new approaches to the treatment of bronchial asthma (BA) (including new strategies for using combinations of inhaled and biological drugs), about 5–10% of patients belong to the phenotype with persistent resistance to standard therapy, more pronounced bronchial reactivity and, as a result, a tendency to frequent exacerbations. In this regard, it is necessary to study and implement additional methods of BA therapy. Recent research suggests that antidiabetic drugs such as metformin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists may have a positive effect on asthma. A new UK study led by Chloe Bloom of Imperial College London has shown that metformin reduces the risk of asthma attacks by 30%, while adding a GLP-1 agonist to the treatment reduces the risk by a further 40%. In experimental studies, the diabetes drugs metformin and GLP-1 agonists reduced airway inflammation, hyperreactivity and bronchial remodelling. These results highlight the need for further study of the potential of antidiabetic drugs in the treatment of asthma in combination with obesity or type 2 diabetes, and suggest the possibility of repurposing antidiabetic drugs into much-needed alternative treatments for asthma.

Keywords: diabetes mellitus, metformin, bronchial asthma, GLP-1 agonists, hypoglycemic agents, adiposity

For citation: Salukhov VV, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Nikolaev AV, Chugunov AA, Ryazanova KM. Influence of antidiabetic drugs on the course of bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(9):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-208>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных неинфекционных хронических заболеваний во всем мире. На сегодняшний день на планете зафиксировано почти 300 млн больных. В Российской Федерации, по разным данным, распространенность БА среди взрослого населения колеблется от 2,2 до 5–7%, а в детской популяции этот показатель составляет около 10%, и с каждым годом заболеваемость БА возрастает [1]. Установлено, что каждый третий взрослый человек, страдающий БА, имеет ожирение, в половине случаев с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [2]. Причем СД2, инсулинорезистентность и метаболический синдром являются независимыми факторами риска плохого контроля БА [3]. Многие эпидемиологические исследования демонстрируют повышенный риск развития БА среди пациентов, страдающих СД2, и наоборот, было обнаружено, что астматики подвержены повышенному риску развития сахарного диабета, возможно, из-за наличия хронического воспаления при обоих заболеваниях, но определенная причина пока не установлена. Исследования показали, что распространенность одновременного наличия двух заболеваний, диабета и астмы, у взрослых встречается в 16% случаев [4]. Соответственно, связь между инсулинорезистентностью, СД2 и БА является двунаправленной [5]. Механизмы, объясняющие эту связь, включают хроническое воспаление, ожирение, гиперинсулинемию и, возможно, диабетическую пневмопатию [6]. В подавляющем большинстве случаев лечение БА предполагает назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в различных дозах, что может негативно влиять на уровень глюкозы, особенно у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ). Гипергликемия у больных БА может реализовываться посредством следующих механизмов:

- Первый – это стероид-индуцированная гипергликемия вследствие стимуляции глюконеогенеза на фоне приема ИГКС либо системных кортикостероидов. Недавно опубликованные данные исследования, проведенного Американским торакальным обществом (ATS, American Thoracic Society), резюмируют, что обострение БА, визит в отделение неотложной помощи или госпитализация в течение периода наблюдения коррелировали с получением пациентами системных кортикостероидов для терапии БА [7].

- Второй механизм предполагает снижение физической активности у пациентов с неконтролируемым течением БА, приводящее к ожирению, инсулинорезистентности и, как следствие, к повышению уровня глюкозы.

- Третий подразумевает стресс, связанный с приступами БА и сопровождающийся активацией симпатической нервной системы и повышенной выработкой адреналина и кортизола, которые, в свою очередь, стимулируют глюконеогенез, приводя к так называемой стресс-индуцированной гипергликемии.

Таким образом, БА, развивающаяся у людей с ожирением и сахарным диабетом, в лечении требует дополнительного применения противодиабетических препаратов.

Несколько крупных наблюдательных исследований показали, что применение метформина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) уменьшает частоту возникновения обострений астмы, симптомов заболевания и количества госпитализаций [8]. В данной обзорной статье мы обобщили результаты научных исследований о влиянии противодиабетических препаратов на течение и исходы БА с обсуждением возможных механизмов.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В экспериментальных исследованиях установлено, что противодиабетические препараты метформин и аГПП-1 уменьшают воспаление дыхательных путей, их гиперреактивность и ремоделирование [9]. Однако количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) ограничено.

Ретроспективное когортное исследование показало, что у пациентов, принимающих метформин, был снижен риск госпитализации в связи с БА (отношение рисков [OR] = 0,21; 95% ДИ 0,07–0,63) и обострения БА (OR = 0,39; 95% ДИ 0,19–0,79) по сравнению с теми, кто не принимал метформин [10]. Когортное исследование, включающее 23 920 человек, продемонстрировало, что лечение метформином ассоциировано с меньшим количеством обращений в отделение неотложной помощи, связанных с БА (OR = 0,81; 95% ДИ 0,74–0,88), и госпитализаций (OR = 0,67; 95% ДИ 0,50–0,91) [11].

Эпидемиологическое исследование, выполненное D. Foer et al., продемонстрировало, что применение аГПП-1 у пациентов с БА (448 пациентов) снижает частоту приступов астмы в 2–3 раза по сравнению с другими дополнительными противодиабетическими препаратами [12]. Тем не менее, насколько нам известно, ни в одном исследовании не изучалась аддитивная связь противодиабетических препаратов с исходами астмы, и лишь в немногих исследованиях адекватно контролировались уровень гликемии и тяжесть астмы.

Самое крупное когортное исследование, в котором изучалась связь использования метформина с контролем течения астмы, проводилось на базе национальной базы данных здравоохранения Великобритании United Kingdom Clinical Practice Research Datalink Aurum, охватывающей 20% взрослого населения [13]. В анализ были включены 2 021 469 пациентов старше 17 лет с подтвержденным диагнозом БА, которым в течение последних двух лет неоднократно выставлялся соответствующий код. Для минимизации влияния сопутствующих заболеваний из анализа были исключены пациенты с сахарным диабетом 1-го типа, хронической обструктивной болезнью легких или хронической болезнью почек. Когорту составили пациенты с СД2, начавшие прием метформина (12 700 пациентов). Для повышения надежности результатов исследования был применен комбинированный подход, включающий дизайн серии случаев с самоконтролем (SCCS) с выборкой в 4 278 пациентов и когортный

анализ с обратным взвешиванием вероятности лечения (IPTW) с выборкой в 8 424 пациента. Такой подход позволил учесть влияние постоянных факторов, таких как генетика и социально-экономический статус, а также минимизировать смещение, связанное с различиями в исходных характеристиках групп.

Экспозиция метформина определялась регулярными назначениями препарата с интервалом в 2 мес. В анализ включались только пациенты, начавшие прием метформина и не получавшие одновременно ингаляционные кортикостероиды или другие гипогликемические средства. В качестве контрольной группы использовалась группа пациентов, получавших диетические рекомендации. Первичной конечной точкой исследования являлась частота обострений БА в течение 12 мес. наблюдения. Обострением считалось возникновение одного или нескольких из следующих событий: необходимость применения системных кортикостероидов, обращение за неотложной медицинской помощью, госпитализация по поводу астмы или летальный исход. В анализе учитывались такие параметры, как возраст, пол, индекс массы тела, уровень гликемического контроля, тяжесть астмы и курение.

Когорта SCCS включала 4 278 пациентов (средний возраст 52,9 года), из которых 61,2% были женщинами, 23,2% имели ИМТ, 70,8% имели ожирение, 6,9% имели СД2. Скорректированное отношение заболеваемости (aIRR) приступа астмы с 0-го по 365-й день составило 0,68 (95% ДИ 0,62–0,75; $P < 0,001$), со сниженным риском в течение 3 мес. (aIRR 0,66; 95% ДИ 0,58–0,74), который сохранялся в течение оставшейся части 12-месячного периода наблюдения. Из 8 424 пациентов, включенных в когорту IPTW, 69,9% был назначен метформин впервые. Среди пациентов, принимавших метформин, частота первого приступа астмы составила 0,26 на человеко-год (95% ДИ 0,24–0,27), тогда как у пациентов, не принимавших метформин, частота встречаемости составила 0,32 на человеко-год (95% ДИ 0,28–0,35). Применение метформина было связано со значительным снижением риска приступа астмы ($OR = 0,76$; 95% ДИ 0,67–0,85). Единственным классом препаратов, которые показали значительное снижение приступов астмы при добавлении к терапии метформин, были агПП-1 (лираглутид и семаглутид) с отношением заболеваемости 0,60 (95% ДИ 0,49–0,73) от 0 до 365 дней.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали 30% снижение риска обострений БА у пациентов, принимавших метформин. Эффект метформина был независим от таких факторов, как индекс массы тела, уровень гликированного гемоглобина, количество эозинофилов, тяжесть астмы и пола. Дополнительный анализ показал, что комбинация метформина с агПП-1 (лираглутид и семаглутид) приводила к еще более выраженному снижению частоты обострений на 40%.

По мнению авторов исследования, данный эффект, по-видимому, не только основывается на улучшении контроля уровня глюкозы в крови или снижении веса, но и обусловлен непосредственным воздействием препаратов на функцию дыхательных путей. Метформин и агПП-1 обладают противовоспалительным эффектом и могут

обратить вспять некоторые патологические изменения в дыхательных путях, а также уменьшить «гиперреактивность» бронхиального дерева, которую вызывает БА.

Анализ чувствительности подтвердил надежность полученных результатов. Отсутствие связи между приемом метформина и неспецифическими исходами (например, госпитализациями по другим причинам) свидетельствует о специфичности наблюдаемого эффекта.

Однако следует учитывать некоторые ограничения исследования. Так, отсутствие данных о соблюдении пациентами рекомендаций по лечению и дозировке метформина может повлиять на точность результатов. Кроме того, в исследовании не оценивалось влияние метформина на изменение массы тела и не учитывалось применение биологических препаратов для лечения астмы.

В связи с этим исследование D. Lee et al. поднимает вопрос о целесообразности рассмотрения метформина и агПП-1 в качестве средств для лечения астмы без СД2 [13]. Несмотря на обнадеживающие результаты, требуются дополнительные РКИ для подтверждения этих данных и разработки оптимальных схем лечения.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МЕТФОРМИНА НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В настоящее время известно, что резистентность к инсулину, гипергликемия или и то, и другое являются причиной ускоренного снижения дыхательной функции, состояния, которое было описано как «диабетическое легкое». Термин «диабетическое легкое» включает в себя несколько аномалий дыхательной функции, касающихся контроля вентиляции, бронхомоторного тонуса, объема легких, диффузионной способности легких и нейроадренергической иннервации бронхов. Несмотря на то, что точные патогенетические процессы, посредством которых инсулинорезистентность, гипергликемия и сахарный диабет могут влиять на дыхательную функцию, еще не до конца изучены, предполагается, что увеличение коллагена и эластина в легких и возникновение субклинического узлового фиброза, в дополнение к физиологическому воздействию на функцию дыхательной мускулатуры, ответственны за этот эффект [14].

Предполагаемые механизмы инсулинорезистентности при БА представлены на рис. 1 [5].

Таким образом, если диабет и резистентность к инсулину усугубляют астму, можно предположить, что лечение этих состояний может иметь положительный терапевтический эффект при условии, что механизм, вызывающий повреждение легких, обратим. Помимо влияния на контроль уровня глюкозы, многие противодиабетические препараты обладают дополнительными действиями, которые также могут положительно влиять на контроль течения БА [15].

По данным исследований *in vivo* и *in vitro* последнего десятилетия, метформин оказывает противовоспалительное действие на дыхательные пути. На мышинных моделях астмы было продемонстрировано, что метформин обращает вспять эозинофильную инфильтрацию легочной ткани и снижает уровни провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и оксидов азота [16].

- **Рисунок 1.** Механизмы развития инсулинорезистентности при бронхиальной астме
- **Figure 1.** Mechanisms of insulin resistance development in asthma

Улучшенное remodelирование дыхательных путей

- повышенное отложение коллагена в легких
- повышенный переход эпителия в слизь
- повышенный фиброз
- увеличение массы гладких мышц дыхательных путей
- повышенная экспрессия TGF- β 1

Повышенная сократительная способность гладких мышц дыхательных путей (ASM)

- повышенная гиперреактивность дыхательных путей
- потеря функции ингибирующего мускаринового рецептора M2
- усиленная блуждающе-опосредованная бронхоконстрикция

Нарушение функции легких

- уменьшенный объем форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ₁)
- снижение принудительной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)
- снижение потока форсированного выдоха в средней половине ФЖЕЛ (FEF 25–75%)

Повышение риска колонизации бактерий в дыхательных путях

- Высвобождение провоспалительных медиаторов из жировой ткани
- увеличенный ИЛ-6
 - повышенный TNF- α
 - повышенное Th2-воспаление

Метформин является наиболее часто используемым противодиабетическим препаратом во всем мире. Прием данного гипогликемического препарата показан при СД2 [17], часто сопровождающемся ожирением, поэтому метформин целесообразно рассматривать при назначении комбинированной терапии для такого пациента. Метформин, механизм действия которого основан также на торможении всасывания глюкозы в кишечнике, снижает концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, поэтому на фоне приема метформина масса тела пациента может умеренно снижаться [18]. Однако недавние исследования демонстрируют наличие плейотропных эффектов у данного препарата. Он может модулировать метаболизм путем ингибирования комплекса I митохондриальной дыхательной цепи (НАДН-дегидрогеназного комплекса) и активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК) [19]. АМФК – это клеточный энергетический датчик, который участвует в регулировании метаболизма глюкозы, липидного обмена и воспаления. Исследования показали, что метформин активирует AMPK в различных типах клеток, включая эпителиальные клетки легких и иммунные клетки, что может помочь уменьшить воспаление дыхательных путей [20] и улучшить функцию легких у людей с астмой. Также препарат имеет свойство подавлять активацию тучных клеток, опосредованную IgE [21], и увеличивать соотношение лимфоцитарных регуляторных Т-клеток (Treg) / лимфоцитарных Т-хелперных клеток 17 (Th17) у мышей. Метформин может снижать уровень провоспалительных цитокинов, таких как

фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6 [19]. Также метформин может уменьшать эозинофильное воспаление дыхательных путей в легочной ткани и уменьшать пролиферацию гладких мышц в культивируемых гладкомышечных клетках дыхательных путей [22]. Следует предположить, что данные особенности механизма действия метформина могут оказывать положительное влияние на течение БА, снижая активность воспалительных процессов.

Вышеописанную гипотезу подтверждает 11-летнее (2001–2011 гг.) ретроспективное когортное исследование с использованием Тайваньской национальной базы данных исследований медицинского страхования, куда были включены пациенты с сочетанием БА и СД [10]. Из 1 332 коморбидных пациентов с сочетанием БА и СД 444 (33,3%) получали метформин. Группа пациентов, получавшая метформин, имела более низкий риск госпитализации, связанной с астмой (ОР = 0,21; 95% ДИ 0,07–0,63), и обострения астмы (ОР = 0,39; 95% ДИ 0,19–0,79) в сравнении с лицами, не получавшими метформин. Такой же результат был получен в ходе анализа с использованием репрезентативной базы данных первичной медицинской помощи в Великобритании (N = 894 646 взрослых). Анализ показал, что у лиц с СД2 вероятность развития астмы была ниже, чем в соответствующих контрольных группах (коэффициент риска [HR] = 0,85; 95% ДИ 0,77–0,93). При этом инсулин увеличивал риск возникновения астмы (HR = 1,25; 95% ДИ 1,01–1,56), тогда как метформин приводил к уменьшению риска (HR = 0,80; 95% ДИ 0,69–0,93 и HR = 0,76; 95% ДИ 0,60–0,97 соответственно) [23].

Появляется все больше доказательств того, что дисбактериоз кишечника, или дисбаланс кишечной микробиоты, может играть роль в развитии и прогрессировании астмы. Было показано, что метформин изменяет состав кишечной микробиоты на животных моделях и людях, что потенциально может привести к уменьшению воспаления дыхательных путей и улучшению симптомов астмы. Предложенные механизмы все еще изучаются, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять, как метформин потенциально может лечить астму [24].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ АГОНИСТОВ ГПП-1 РЕЦЕПТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Полученный в результате посттрансляционной модификации пептида проглюкагона глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) представляет собой нейроэндокринный пептидный гормон, известный как инкретин. Он секретируется кишечными L-клетками и нейронами в ядре одиночного тракта в стволе мозга в ответ на прием пищи, увеличивая выработку инсулина поджелудочной железой [25]. В экспериментальных исследованиях на крысах установлено, что рецепторы ГПП-1 присутствуют в больших количествах в легких, особенно в гладких мышцах, подслизистых железах трахеи и пневмоцитах 2-го типа, которые продуцируют сурфактант. Это позволяет предположить, что агонисты рецепторов ГПП-1 могут оказывать противовоспалительное и антифибротическое действие

на легкие [26]. Доклинические исследования показали, что ГПП-1 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , путем инактивации NF- κ B протеинкиназой A-зависимым образом [27]. Кроме того, лираглутид снижал гиперсекрецию слизи и воспаление дыхательных путей у мышей с аллергической астмой [28], уменьшал высвобождение цитокинов T2-профиля из врожденных лимфоидных клеток (ILC2) 2-го типа и продукцию слизи после воздействия вирусных антигенов и грибковых аллергенов [9]. Интересно, что в изолированных дыхательных путях человека активация рецепторов ГПП-1 снижала сократительный тонус и стимулированную липополисахаридами активацию эозинофилов [29].

Таким образом, доказательства, подтверждающие противовоспалительные эффекты агПП-1, получены в основном из фундаментальных научных исследований, которые продемонстрировали влияние агПП-1 на медиаторы воспаления и ремоделирование дыхательных путей при БА. Лечение агПП-1 значительно снижает высвобождение IL-33 в легких, рекрутирование ILC2, эозинофильное и нейтрофильное воспаление, продукцию цитокинов T2-и не-T2-профиля и гиперреактивность дыхательных путей, а также снижает риск активации «периостин-зависимого пути IL-13» и развития астмы [30].

В целом потенциальные механизмы, с помощью которых агПП-1 улучшают исходы астмы, отражены на рис. 2 [25].

Исследования, выполненные D. Foer et al., также показали, что агПП-1 снижает риск обострения астмы у людей [31]. агПП-1 является единственным известным лигандом для ГПП-1R, рецептора, сопряженного с Gs-белком, который может активировать множество нисходящих путей, включая циклический аденозинмонофосфат, протеинкиназу A, фактор обмена цАМФ/гуанин-нуклеотидов и фосфатидилинозитол-3-киназу/протеинкиназу C.

Можно предположить, что механизм благотворного влияния агПП-1 на тонус бронхов аналогичен таковому при использовании β 2-адреномиметиков, эффект которых обусловлен активацией Gs-белка и увеличением продукции цАМФ. Следует отметить, что агонисты β 2-адренергических рецепторов, простагландин E2 и ингибиторы фосфодиэстеразы, вызывают расслабление гладкомышечных клеток дыхательных путей посредством активации цАМФ [32], что оказывает синергетическое бронхорелаксирующее действие и, в свою очередь, может быть использовано для профилактики очередного обострения БА.

Также лечению агонистами ГПП-1 поддается ожирение, не связанное с генетическими факторами, в связи с ингибированием всасывания глюкозы или стимулированием секреции гормонов сытости [33]. Сигнализация рецептора ГПП-1 представляет собой многообещающую цель для влияния на хроническое воспаление дыхательных путей. Хотя агПП-1 в настоящее время одобрены для СД2 и хронического контроля веса при ожирении, доклинические исследования продемонстрировали потенциальные мультисистемные противовоспалительные эффекты с преимуществами, которые выходят за рамки потери веса и контроля гипергликемии [30].

По данным Народной больницы Пекинского университета, у пациентов с СД2 или ожирением использование в схеме лечения агПП-1 приводило к уменьшению частоты обострений БА в сравнении с лицами, не использующими противодиабетические препараты [34]. Описанная эффективность агПП-1 при обострении БА обусловлена значительным подавлением аллергического и вирусного воспаления дыхательных путей посредством снижения эозинофилии дыхательных путей и, как следствие, уменьшением гиперкринии мокроты и гиперреактивности бронхов [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует подчеркнуть, что современные исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения влияния противодиабетических препаратов на БА.

Противодиабетические препараты метформин и агПП-1 с высокой вероятностью могут быть использованы в составе комплексной терапии больных БА в сочетании с ожирением либо СД2, снижая риск прогрессирования этого заболевания. Анализируя данные литературы, можно констатировать многогранное влияние агПП-1 на тонус бронхов посредством двойного эффекта: активации Gs-белка и увеличения продукции цАМФ, приводящего к расслаблению гладкомышечных клеток дыхательных путей в сочетании со снижением инсулинорезистентности. Полученные результаты открывают возможности для разработки нового комбинированного лечения, которое могло бы быть особенно полезным для определенных групп пациентов. В частности, люди с фенотипом «астма + ожирение» могут получить максимальный эффект от терапии, включающей метформин и агПП-1, благодаря

- **Рисунок 2.** Механизмы, с помощью которых агПП-1 улучшают исходы бронхиальной астмы
- **Figure 2.** Mechanisms through which glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists improve asthma outcomes

Механизмы, посредством которых ингибитор GLP-1 RAs улучшает результаты лечения астмы

↓ индекс массы тела

↓ воспаление
дыхательных путей

↓ секрецию слизи

↓ сигнализацию для реакции
воспаления 2-го типа

↓↓ продукцию
интерлейкинов 4, 5, 13, 33

↓ активность тучных клеток

↑↑ выработку сурфактанта

↑↑ расслабления гладких мышц

способности этих препаратов снижать вес и регулировать течение воспалительных процессов. Однако для полного понимания механизмов действия метформина и аГПП-1 и определения оптимальных методов лечения необходимо проведение дополнительных РКИ. Разработка персонализированных терапевтических стратегий

на основе этих данных может привести к значительному улучшению качества жизни пациентов с БА в сочетании с ожирением и СД2.



Поступила / Received 15.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2025
Принята в печать / Accepted 05.05.2025

Список литературы / References

1. Avdeev S, Moiseev S, Brovko M, Yavorovskiy A, Umbetova K, Akulkina L et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*. 2020;75(10):2703–2704. <https://doi.org/10.1111/all.14420>.
2. Bloom CI, Cullinan P, Wedzicha JA. Asthma Phenotypes and COVID-19 Risk: A Population-based Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):36–45. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1704OC>.
3. Pite H, Aguiar L, Morello J, Monteiro EC, Alves AC, Bourbon M, Morais-Almeida M. Metabolic Dysfunction and Asthma: Current Perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020;13:237–247. <https://doi.org/10.2147/JAA.S208823>.
4. Yang G, Han YY, Forno E, Yan Q, Rosser F, Chen W, Celedón JC. Glycated Hemoglobin A_{1c}, Lung Function, and Hospitalizations Among Adults with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3409–3415.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.017>.
5. Bartzikous K, Papaioannou AI, Drakopanagiotakis F, Gouveri E, Papanas N, Steiropoulos P. Unraveling the Link between Insulin Resistance and Bronchial Asthma. *Biomedicines*. 2024;12(2):437. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020437>.
6. Uppal P, Mohammed SA, Rajashekar S, Giri Ravindran S, Kakarla M, Ausaja Gambo M et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Asthma: Pathomechanisms of Their Association and Clinical Implications. *Cureus*. 2023;15(3):e36047. <https://doi.org/10.7759/cureus.36047>.
7. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59–99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>.
8. Cahill KN, Foer D. Borrowing From the Type 2 Diabetes Armamentarium for Asthma. *JAMA Intern Med*. 2025;185(1):25–27. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.5983>.
9. Toki S, Newcomb DC, Printz RL, Cahill KN, Boyd KL, Niswender KD, Peebles RS Jr. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits aeroallergen-induced activation of ILC2 and neutrophilic airway inflammation in obese mice. *Allergy*. 2021;76(11):3433–3445. <https://doi.org/10.1111/all.14879>.
10. Li CY, Erickson SR, Wu CH. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes. *Respirology*. 2016;21(7):1210–1218. <https://doi.org/10.1111/resp.12818>.
11. Wu TD, Keet CA, Fawzy A, Segal JB, Brigham EP, McCormack MC. Association of Metformin Initiation and Risk of Asthma Exacerbation: A Claims-based Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(12):1527–1533. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201812-897OC>.
12. Foer D, Beeler PE, Cui J, Karlson EW, Bates DW, Cahill KN. Asthma Exacerbations in Patients with Type 2 Diabetes and Asthma on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):831–840. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0993OC>.
13. Lee B, Man KKC, Wong E, Tan T, Sheikh A, Bloom CI. Antidiabetic Medication and Asthma Attacks. *JAMA Intern Med*. 2025;185(1):16–25. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.5982>.
14. Pitocco D, Fuso L, Conte EG, Zaccardi F, Condoni C, Scavone G et al. The diabetic lung – a new target organ? *Rev Diabet Stud*. 2012;9(1):23–35. <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.23>. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3448171/>.
15. Ge D, Foer D, Cahill KN. Utility of Hypoglycemic Agents to Treat Asthma with Comorbid Obesity. *Pulm Ther*. 2023;9(1):71–89. <https://doi.org/10.1007/s41030-022-00211-x>.
16. Park CS, Bang BR, Kwon HS, Moon KA, Kim TB, Lee KY et al. Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(12):1660–1670. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.09.025>.
17. Li C, Erickson SR, Wu C. Metformin use and asthma: Further investigations – Reply. *Respirology*. 2017;22(1):203–204. <https://doi.org/10.1111/resp.12922>.
18. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021;42(1):77–96. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa023>.
19. Ma B, Athari SS, Mehrabi Nasab E, Zhao L. PI3K/AKT/mTOR and TLR4/MyD88/NF-κB Signaling Inhibitors Attenuate Pathological Mechanisms of Allergic Asthma. *Inflammation*. 2021;44(5):1895–1907. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01466-3>.
20. Cheng XY, Li YY, Huang C, Li J, Yao HW. AMP-activated protein kinase reduces inflammatory responses and cellular senescence in pulmonary emphysema. *Oncotarget*. 2017;8(14):22513–22523. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15116>.
21. Wang HC, Huang SK. Metformin inhibits IgE- and aryl hydrocarbon receptor-mediated mast cell activation in vitro and in vivo. *Eur J Immunol*. 2018;48(12):1989–1996. <https://doi.org/10.1002/eji.201847706>.
22. Calixto MC, Lintomen L, André DM, Leiria LO, Ferreira D, Lellis-Santos C et al. Metformin attenuates the exacerbation of the allergic eosinophilic inflammation in high fat-diet-induced obesity in mice. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076786>.
23. Rayner LH, McGovern A, Sherlock J, Gatenby P, Correa A, Creagh-Brown B, deLusignan S. The impact of therapy on the risk of asthma in type 2 diabetes. *Clin Respir J*. 2019;13(5):299–305. <https://doi.org/10.1111/crj.13011>.
24. Rao R, Mei J, Chen H, Yang C. Association of metformin use with asthma development and adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2024;103(40):e39785. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039785>.
25. Kanwar MK, Sunku R, Alruwaili F, Mufti MA, Raji M. Beneficial Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Asthma: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(10):e30812. <https://doi.org/10.7759/cureus.30812>.
26. Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, Uselli V, Pastore I, Lazzaroni E et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmacol Res*. 2022;182:106320. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106320>.
27. Li Z, Li S, Wang N, Xue P, Li Y. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, suppresses osteoclastogenesis through the inhibition of NF-κB and MAPK pathways via GLP-1R. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110523. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110523>.
28. Zhu T, Wu XL, Zhang W, Xiao M. Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) Modulates OVA-Induced Airway Inflammation and Mucus Secretion Involving a Protein Kinase A (PKA)-Dependent Nuclear Factor-κB (NF-κB) Signaling Pathway in Mice. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):20195–20211. <https://doi.org/10.3390/ijms160920195>.
29. Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, El-Gammal A, Tworek D, Smith SG et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(3):331–338. <https://doi.org/10.1111/cea.12860>.
30. Wu AY, Cahill KN, Toki S, Peebles RS Jr. Evaluating the glucagon-like peptide-1 receptor in managing asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(1):36–41. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000797>.
31. Foer D, Strasser ZH, Cui J, Cahill KN, Boyce JA, Murphy SN, Karlson EW. Association of GLP-1 Receptor Agonists with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations among Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(10):1088–1100. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0491OC>.
32. Billington CK, Ojo OO, Penn RB, Ito S. cAMP regulation of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(1):112–120. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.05.007>.
33. Brandfon S, Eylon A, Khanna D, Parmar MS. Advances in Anti-obesity Pharmacotherapy: Current Treatments, Emerging Therapies, and Challenges. *Cureus*. 2023;15(10):e46623. <https://doi.org/10.7759/cureus.46623>.
34. Zhang MQ, Lin C, Cai XL, Jiao RY, Bai SZ, Li ZL et al. The Association between GLP-1 Receptor-Based Agonists and the Incidence of Asthma in Patients with Type 2 Diabetes and/or Obesity: A Meta-Analysis. *Biomed Environ Sci*. 2024;37(6):607–616. <https://doi.org/10.3967/bes2024.067>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков

Концепция и дизайн исследования – В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, А.В. Николаев

Написание текста – Ю.В. Рудаков, А.А. Чугунов, К.М. Рязанова

Сбор и обработка материала – А.А. Чугунов, К.М. Рязанова

Обзор литературы – В.В. Салухов, Ю.В. Рудаков, А.А. Чугунов, К.М. Рязанова
 Анализ материала – В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, А.В. Николаев
 Редактирование – В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, А.В. Николаев
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov
 Study concept and design – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Andrey V. Nikolaev
 Text development – Yuriy V. Rudakov, Aleksandr A. Chugunov, Ksenia M. Ryazanova
 Collection and processing of material – Aleksandr A. Chugunov, Ksenia M. Ryazanova
 Literature review – Vladimir V. Salukhov, Yuriy V. Rudakov, Aleksandr A. Chugunov, Ksenia M. Ryazanova
 Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Andrey V. Nikolaev
 Editing – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Andrey V. Nikolaev
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; micjul11@yandex.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; rudakov_yura@mail.ru

Николаев Андрей Владимирович, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3209-3742>; nikolaevpulmdoc@mail.ru

Чугунов Александр Алексеевич, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; alexandrchugun@yandex.ru

Рязанова Ксения Михайловна, курсант факультета подготовки врачей (для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0000-3364-6113>; ryazanovva.k@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; micjul11@yandex.ru

Yuriy V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; rudakov_yura@mail.ru

Andrey V. Nikolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3209-3742>; nikolaevpulmdoc@mail.ru

Aleksandr A. Chugunov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; alexandrchugun@yandex.ru

Ksenia M. Ryazanova, Cadet of the Faculty of Medical Training (for Land, Missile, and Airborne Forces), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-3364-6113>; ryazanovva.k@gmail.com

В поисках цифровых подходов и применения искусственного интеллекта при изучении, диагностике и лечении саркоидоза

А.А. Визель^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

С.Н. Авдеев², <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

Г.С. Лебедев^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-4289-2102>, geramail@rambler.ru

И.Ю. Визель¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Л.А. Визель⁵, <https://orcid.org/0009-0003-1219-4957>, laskaleo2004@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Институт цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 1, стр. 2

⁴ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11

⁵ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

Цифровизация здравоохранения становится неотъемлемой частью оказания медицинской помощи населению. Внедрение искусственного интеллекта (ИИ) в медицину приводит к формированию «цифрового мышления» и доверия общества к цифровому здравоохранению. Целью данного обзора литературы было обобщение данных, относящихся к ИИ в целом и к изучению саркоидоза – полиорганного гранулематоза неизвестной природы. Наиболее широко представлены работы по распознаванию изображений, которые используют разные подходы. В пульмонологии это работа с флюорограммами, рентгенограммами и компьютерными томограммами. В то же время ведется комплексная работа по радиомике – сопоставлению данных имидж-диагностики с лабораторными и функциональными данными. Созданы программы, распознающие речь, анализирующие тексты заключений, результаты тканевой диагностики и даже данные аускультации пациентов. При саркоидозе создание систем поддержки принятия врачебных решений ведется с 90-х гг. XX в. с приоритетом российских фтизиатров, пульмонологов и математиков. В международной практике глубокое обучение наиболее полно изучено для диагностики легочного саркоидоза. Радиомика в основном использовалась для дифференциации саркоидоза от злокачественных опухолей. Ведутся работы по дифференциации саркоидоза и нормальных данных при легочном и сердечном саркоидозе, по дистанционному самоконтролю пациентов. Анализ литературы показал, что в клинической медицине успех ИИ возможен только в тесном взаимодействии с врачом-экспертом или многопрофильной комиссией врачей.

Ключевые слова: искусственный интеллект, машинное обучение, радиомика, пульмонология, саркоидоз

Для цитирования: Визель АА, Авдеев СН, Лебедев ГС, Визель ИЮ, Визель ЛА. В поисках цифровых подходов и применения искусственного интеллекта при изучении, диагностике и лечении саркоидоза. *Медицинский совет*. 2025;19(9):57–68. <https://doi.org/10.21518/ms2025-040>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

In search of digital approaches and application of artificial intelligence in the study, diagnosis, and treatment of sarcoidosis

Aleksandr A. Vizel^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Sergey N. Avdeev², <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

Georgy S. Lebedev^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-4289-2102>, geramail@rambler.ru

Irina Yu. Vizel¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Leonid A. Vizel⁵, <https://orcid.org/0009-0003-1219-4957>, laskaleo2004@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

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

³ Institute of Digital Medicine of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia

⁴ Central Research Institute for Health Organization and Informatization; 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254, Russia

⁵ Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

Abstract

Digitalization of healthcare is becoming an integral part of providing medical care to the population. The introduction of artificial intelligence (AI) in medicine leads to the formation of “digital thinking” and public trust in digital healthcare. The purpose of this literature review was to summarize the data related to AI in general and to the study of sarcoidosis – a multiorgan granulomatosis of unknown origin. The most widely represented works are on image recognition, which use different approaches. In pulmonology, this is work with fluorograms, radiographs and computed tomograms. At the same time, comprehensive work is underway on radiomics – comparing image diagnostic data with laboratory and functional data. Programs have been created that recognize speech, analyze the texts of conclusions, the results of tissue diagnostics and even patient auscultation data. In sarcoidosis, the creation of systems to support medical decision-making has been underway since the 1990s, with priority given to Russian phthisiologists, pulmonologists, and mathematicians. In international practice, deep learning has been most fully studied for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. Radiomics was mainly used to differentiate sarcoidosis from malignant tumors. Work is underway to differentiate sarcoidosis and normal data in pulmonary and cardiac sarcoidosis, and for remote self-monitoring of patients. Literature analysis has shown that in clinical medicine, the success of AI is possible only in close cooperation with an expert physician or a multidisciplinary committee of physicians.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, radiomics, pulmonology, sarcoidosis

For citation: Vizel AA, Avdeev SN, Lebedev SG, Vizel IYu, Vizel LA. In search of digital approaches and application of artificial intelligence in the study, diagnosis and treatment of sarcoidosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):57–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-040>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цифровизация здравоохранения становится неотъемлемой частью оказания медицинской помощи населению. Телемедицинские технологии и внедрение искусственного интеллекта (ИИ) в медицину приводят к формированию «цифрового мышления» и доверия общества к цифровому здравоохранению [1]. ИИ – широкое понятие, касающееся передового машинного интеллекта. Доступным языком проблемы ИИ были изложены Hope Reese в сетевой публикации в 2017 г. [2]. Она отметила, что в 1956 г. на конференции по искусственному интеллекту в Дартмуте было сказано: «Каждый аспект обучения или любая другая особенность интеллекта могут быть в принципе так точно описаны, что машина сможет симитировать их». Успехи применения ИИ обнадеживают – в 1996 г. программа обыграла в шахматы гроссмейстера, а в 2016 г. другая программа обыграла чемпиона мира по ГО, однако примеры эти иллюстрируют решение одной прикладной задачи. Насколько это применимо к медицине? Одним из направлений ИИ является машинное обучение (МО), когда ЭВМ получают данные и «обучаются» на них, как при распознавании лиц, распознавании речи, объектов, при переводе и в ряде других случаев. В отличие от программ с закодированными вручную инструкциями для выполнения конкретных задач, машинное обучение позволяет системе научиться самостоятельно распознавать шаблоны и делать прогнозы. Однако в медицине мы работаем только с многофакторными системами, и в том плане нам ближе глубокое обучение (ГО), которое использует методы машинного обучения для решения реальных задач, используя нейронные сети, которые могут имитировать человеческое принятие решений. По мнению автора статьи, ГО может быть дорогостоящим и требует огромных массивов данных для обучения, поскольку существует большое количество параметров, которые необходимо настроить для

алгоритмов обучения, чтобы избежать ложных срабатываний. Однако в медицине веками наработан клинический опыт, и для каждой нозологии уже отработаны «характерные признаки», и это должно помогать в применении ИИ в каждой из областей медицины.

Целью данного обзора литературы было обобщение данных, относящихся к ИИ в целом и к изучению саркоидоза – полиорганного гранулематоза неизвестной природы.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЦИФРОВИЗАЦИИ И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ

В настоящее время мы видим процесс внедрения цифровых технологий в медицину повсеместно. Цифровые сервисы, встроенные в аппараты ЭКГ, давно сами вычисляют интервалы и дают предварительное заключение, встроенные в спирометры измеряют параметры дыхания, приводят их к эталонной влажности и давлению и также дают предварительное заключение, прикладные программы компьютерных томографов и аппаратов ультразвуковой диагностики позволяют оценить плотность тканей и размеры органов или патологических образований. Однако последнее слово во всех этих случаях остается за врачом. Появление новых цифровых сервисов с ИИ и их внедрение в реальную клиническую практику приводят нас к необходимости того, чтобы сервисы ИИ в медицине подвергались такому же уровню проверки, как и любое клиническое вмешательство, посредством рандомизированных контролируемых испытаний, несмотря на проблемы, связанные со сложностью технологии. Иначе говоря, сервисы ИИ должны соответствовать той же планке клинических доказательств, которая ожидается от других медицинских вмешательств. Для использования определенного инструмента сервисам ИИ необходимо продемонстрировать доказательства того, что они будут работать безопасно и эффективно, желательно с использованием рандомизированных

контролируемых испытаний, предназначенных для проверки инструмента на соответствие установленному стандарту. Внедрение методов ИИ требует многогранного согласования с врачами, юристами, группами защиты прав пациентов и множеством других заинтересованных сторон. Начиная обсуждение проблемы, мы должны признать, что стоим в начале пути.

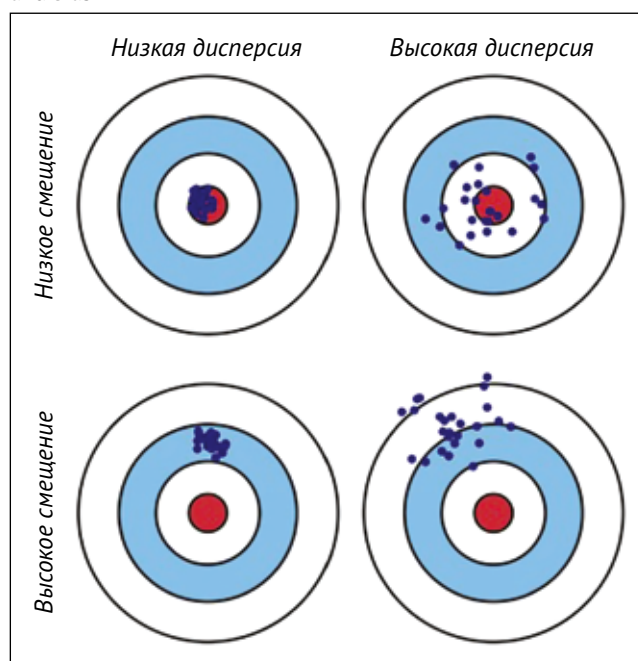
Внимание к ИИ нарастает не одно десятилетие, но усилилось в 2012 г. с момента его прорыва в распознавании изображений, достигшего производительности, соперничающей с человеческими возможностями в различных медицинских дисциплинах. Эта сфера применения сервисов ИИ в медицине потребует ответа на вопрос: станет ли обработка медицинских изображений и их интерпретация новым стандартом медицинской помощи и кто отвечает за конечную интерпретацию состояния пациента [3]. Следует отметить, что в 2022 г. в России был принят ГОСТ по ИИ в клинической медицине¹.

Специалисты, разрабатывающие и внедряющие методы ИИ в медицину, неизбежно сталкиваются с проблемами конфиденциальности информации, сложностью и непрозрачностью системы (понимания врачом процессов, которые реализует цифровой сервис), а также с этическими проблемами, связанными с правовыми аспектами и неравенством в системах здравоохранения. Большинство экспертов признают, что цифровизация здравоохранения ведет к созданию нового типа доказательной медицины, основанной на гибридной модели ИИ и человека, чтобы предоставлять действительно персонализированную, легитимную и адаптированную под пациента медицину. Необходимо приложить усилия для достижения единства мышления и понимания общей цифровизации не только среди разработчиков систем ИИ, законодателей и организаторов здравоохранения, но прежде всего среди практических врачей и клинических исследователей, чтобы сократить ненужную рабочую нагрузку и улучшить клиническую практику [4]. Соавторы данного обзора, работая и консультируя в разных лечебных учреждениях, встречаются с разными медицинскими информационными системами (МИС), которые имеют разный интерфейс и, достигая цели введения в систему цифровой информации, удобной для осуществления преемственности и быстрой отчетности, сокращают время врача на реальную работу с пациентом. Даже в американской научной прессе появились работы, в которых отмечено, что клиническая документация в электронной медицинской карте становится все более обременительной для врачей и является основным фактором выгорания и неудовлетворенности врачей. Время, уделяемое канцелярской деятельности и вводу данных во время встреч с пациентами, отрицательно влияет на отношения между пациентом и врачом, препятствуя эффективному и чуткому общению и обсуждению. В этой связи предпринимаются попытки фиксации речи при вводе данных как один из вариантов решения проблемы экономии времени врача [5].

Общим вопросом для работы с данными – непосредственно цифровыми или полученными посредством обработки изображений – является применение математических и статистических моделей в медицине. Грамотное использование классических статистических методов является залогом получения надежного результата применения ИИ. Прикладная медицинская система должна быть обучаемой, способной самосовершенствоваться на основании обретения валидированных данных. Особенности этого процесса представлены в публикации, посвященной вопросу смещения и дисперсии данных (рисунок). Компромисс смещения-дисперсии является центральной концепцией в контролируемом обучении. В классической статистике увеличение сложности модели (например, количества параметров) уменьшает смещение, но также увеличивает дисперсию. До недавнего времени считалось, что оптимальная производительность достигается при промежуточных уровнях сложности модели, которые обеспечивают баланс между смещением и дисперсией. Современные методы глубокого обучения игнорируют эту догму, достигая передовой производительности с использованием «сверхпараметризованных моделей», где количество подходящих параметров достаточно велико, чтобы идеально соответствовать обучающим данным. Авторы используют методы из статистической физики для вывода аналитических выражений для смещения и дисперсии в двух минимальных моделях сверхпараметризации (линейной регрессии и двухслойных нейронных сетях с нелинейным распределением данных), что позволяет оценивать свойства, вытекающие из архитектуры модели и случайной выборки данных. В обеих моделях увеличение числа

● **Рисунок.** Иллюстрация соотношений дисперсии и смещения данных*

● **Figure.** Graphical illustration of the relationship between variance and bias*



¹ ГОСТ Р 59921.1-2022. Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 1. Клиническая оценка. М.; 2022. 14 с. Режим доступа: <https://www.gostinfo.ru/catalog/Details?id=6902061>.

* Компромисс смещения и дисперсии в машинном обучении. 2023. Режим доступа: <https://habr.com/ru/companies/otus/articles/773102>.

параметров подгонки приводит к фазовому переходу, при котором ошибка обучения стремится к нулю, а ошибка теста расходится из-за дисперсии (при этом смещение остается конечным). За пределами этого порога ошибка теста двухслойной нейронной сети уменьшается из-за монотонного уменьшения как смещения, так и дисперсии в отличие от классического компромисса смещения-дисперсии. В отличие от классической интуиции чрезмерно параметризованные модели могут переобучаться даже при отсутствии информационного шума и продемонстрировать смещение, даже если модели ученика и учителя совпадают [6].

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

В пульмонологии, как и в других областях медицины, цифровизация и внедрение ИИ идут по разным направлениям. Наиболее широко представлены работы по распознаванию изображений, которые используют разные методы. В одной из таких работ была оценена степень фиброза легких на исходной инспираторной КТ грудной клетки у 280 пациентов с ИЛФ. Визуальный анализ проводился с использованием полуколичественной системы подсчета баллов. Компьютерный количественный анализ включал измерения на основе гистограмм КТ и текстурный анализ на основе данных (DTA). DTA основан на парадигме неконтролируемого обучения признакам. Вкратце этот метод использует начальный кластерный анализ для «изучения» представлений признаков непосредственно из большой коллекции немаркированных изображений. Неконтролируемая кластеризация создает набор базовых элементов, называемых словарем, который может использоваться для кодирования других областей изображения. Элементы словаря, как правило, являются простыми признаками, такими как направленные края или пятна, и их можно считать набором элементарных низкоуровневых пиксельных шаблонов, которые встречаются при КТ легких. Весовые коэффициенты для элементов словаря, необходимые для реконструкции новых областей изображения, предоставляют количественные признаки, полезные для последующей классификации с помощью машинного обучения. Неконтролируемое обучение признакам отличается от проектирования признаков, которое является более традиционным подходом, при котором признаки разрабатываются вручную, часто с использованием комбинаций стандартных статистических или вычислений обработки изображений. Клиническая ценность полученных результатов связана с тем, что все показатели, полученные с помощью КТ, показали умеренную значимую корреляцию с функцией легких – ФЖЕЛ и DLco. Асимптотические тесты χ^2 показали, что включение оценки DTA значительно улучшило соответствие как базовой, так и продольной линейной смешанной модели в прогнозировании функции легких [7].

Спустя 7 лет этот коллектив авторов опубликовал данные, которые подтвердили, что текстурный анализ степени фиброза на основе машинного обучения на исходных и последовательных сканах КТБР демонстрирует надежные корреляции с физиологическими показателями

и сильную связь с риском прогрессирования заболевания или смертности при различных фиброзирующих ИЛЗ, таких как ИЛФ, гиперчувствительном пневмоните и поражениях легких, сопровождающих заболевания соединительной ткани [8]. В том же 2024 г. вышла работа двух экспертов, имеющих большой опыт работы с легочными фиброзами, в которой управляемый данными текстурный анализ (DTA) выделяется как единственная проверенная система глубокого обучения для количественной оценки степени фиброза, и потому цитированию фрагментов этой работы мы уделили большое внимание [9]. Преимущество алгоритмов глубокого обучения, таких как DTA, заключается в обработке данных КТ с использованием многомерных нейронных сетей, предоставляя сигнал, который нельзя сгенерировать с помощью визуальной оценки или контролируемой количественной оценки фиброза с использованием гистограммы плотности и других автоматизированных методик, которые фиксируют информацию о плотности. Сложность и объективность этого подхода дает большие преимущества по сравнению с визуальной оценкой фиброза [9]. С точки зрения методологии авторы сделали важную оговорку: DTA был обучен определять фиброзные области, обучаясь на идентифицированных рентгенологом областях изображения, которые демонстрируют типичные образцы как нормальной легочной паренхимы, так и фиброза, в которых для определения фиброза на КТ были использованы области ретикулярных и сотовых изменений. Эта бинарная классификация не объединяет другие визуально доступные аномалии КТ, которые не являются классически фиброзными, но, вероятно, представляют собой фиброз, такие как потеря объема долей или затемнения по типу «матового стекла» с тракционной бронхоэктазией. Это важно учитывать при оценке изображений, отличных от классической обычной интерстициальной пневмонии и ИЛФ [9–11].

Эксперты справедливо отметили, что оптимальная методология разработки цифровых методов в медицине основана на полуконтролируемом подходе, включающем ручную коррекцию опытными рентгенологами. Автоматизированная оценка КТ в ее различных формах была в центре внимания исследователей более десятилетия, но до сих пор не была интегрирована в клиническую практику. Они отметили, что маловероятно, что автоматизированная оценка КТ (включая алгоритмы искусственного интеллекта) будет использоваться в клинической практике в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Авторы работы отметили, что степень изменений на КТ можно рассматривать как опорную точку, относительно которой определяется оптимальная оценка ФВД, которая в свою очередь остается эталонным стандартом для количественной оценки тяжести состояния при фиброзирующем легочном заболевании. Но и в этом вопросе эксперты сохраняли критическую позицию. Среди переменных ФВД кардиопульмональный индекс имел самую сильную корреляцию со степенью фиброза и был единственным среди переменных ФВД, он независимо и сильно предсказывал смертность в многофакторных моделях, также содержащих визуальные или DTA-оценки степени

тяжести изменений. Напротив, ФЖЕЛ, широко используемая для оценки тяжести ИЗЛ для обоснования назначения и эффективности антифибротической терапии, показала плохие результаты как в корреляции с оценками степени фиброза, так и в многофакторной прогностической оценке [1].

Другая группа исследователей также акцентировала внимание на актуальности раннего выявления интерстициальных заболеваний легких. Алгоритмы машинного обучения могут выявлять ИЗЛ в группах риска, прогнозировать степень фиброза легких, коррелировать рентгенологические отклонения со снижением функции легких и использоваться в качестве конечных точек в испытаниях лечения. Достижения в области обработки и анализа изображений предоставляют дополнительные возможности для использования машинного обучения, которое включает анализ изображений на основе глубокого обучения и радиомики. Радиомика лежит на стыке радиологии, компьютерных наук и математической статистики. Медицинские изображения содержат недоступные для невооруженного глаза признаки. Эта скрытая информация может быть извлечена, если к полученным изображениям применить ряд математических преобразований. Результаты этих преобразований могут коррелировать с патофизиологическими параметрами, которые не видны на изображениях. Знание патофизиологических свойств позволяет лучше понять особенности заболевания в каждом конкретном случае и выбрать оптимальный способ лечения [12].

Недавно было завершено исследование поддержки принятия решений на основе искусственного интеллекта для стратификации КТБР при фиброзирующих заболеваниях легких, в котором участвовали 116 рентгенологов и пульмонологов (включая Россию) из 37 стран. Был создан и использован алгоритм глубокого обучения как инструмент поддержки принятия решений для классификации КТБР на основе критериев руководства ATS/ERS/JRS/ALAT IPF (SOFIA). Согласованность диагнозов, основанных на рекомендациях КТБР, улучшилась при добавлении алгоритма SOFIA по сравнению с отсутствием SOFIA. Применение этого алгоритма повысило точность оценок вероятности летальных исходов [13].

Достаточно много работ посвящено онкологической пульмонологии. Применение радиомики позволяет определить фенотип злокачественной опухоли, не прибегая к инвазивной процедуре – биопсии, и выбрать лекарственный препарат с наибольшей эффективностью. По сути, радиомика может выявлять микроскопические параметры исследуемых тканей из макроскопических изображений исследуемого объекта. Благодаря более точной неинвазивной диагностике радиомический анализ начал использоваться для прогнозирования общей выживаемости онкологических больных. Радиомика и анализ текстуры тканей цифровых изображений являются новой областью медицинских исследований, позволяющих выполнить неинвазивную виртуальную биопсию тканей человека. Достижения в интеллектуальном анализе данных и машинном обучении позволяют извлечь множество количественных признаков и преобразовать

быстрорастущее число медицинских изображений в необходимые для клиницистов-онкологов данные [14].

Американские исследователи отмечали, что раннее выявление рака легких с помощью низкодозной компьютерной томографии снижает смертность на 20–43%. Ими был предложен алгоритм глубокого обучения, который использовал текущие и предыдущие серии компьютерных томограмм пациента для прогнозирования риска рака легких на основании 6 716 обучающих случаев и достижения аналогичного результата в независимой клинической проверочной выборке из 1 139 случаев. Когда предшествующая компьютерная томография была недоступна, модель превзошла результаты анализа шести рентгенологов с абсолютным снижением на 11% ложноположительных и на 5% ложноотрицательных результатов. Когда предварительная компьютерная томография была доступна, производительность модели была на одном уровне с теми же рентгенологами [15]. Результаты этой работы были высоко оценены в редакционной статье того же журнала. Они подчеркнули, что авторы использовали глубокие рекуррентные нейронные сети (ГРНС) вместо радиометрических признаков изображения (РПИ) в качестве инструмента обучения признакам, а также напомнили, что в 2017 г. конкурс по идентификации очагов выиграла система ГРНС, а в распознании фиброза – методы глубокого обучения [16]. В том же году отечественные авторы отмечали, что актуальность разработки интеллектуальной автоматизированной системы диагностики (ИАСД) рака легкого (РЛ) связана с социальной значимостью этого заболевания и его лидирующей позицией в структуре онкологической заболеваемости. Они отметили, что большинство описанных в литературе ИАСД созданы на основе нейронных сетей, которые обладают рядом недостатков, влияющих на воспроизводимость при использовании системы. Они предложили применение комбинированного алгоритма с использованием методов машинного обучения, таких как глубокий лес и сиамская нейронная сеть, что является более эффективным подходом при малой выборке обучающих данных и оптимальным с точки зрения воспроизводимости [17].

Очень важно отметить также, что в Москве был проведен успешный эксперимент по применению технологий ИИ в радиодиагностике [18]. Все медицинские изображения поступают в единый референсный центр, где сервис ИИ обрабатывает изображение и формирует текст заключения. Врач проверяет заключение и подписывает его. Результаты эксперимента показали высокую эффективность и практическую значимость.

В одном из последних обзоров было выявлено 6 приемлемых программ на основе ИИ по данным 19 770 пациентов. Все они были акцентированы на выявлении очаговых теней у пациентов с раком легких. Все методики были подвержены высокому риску смещения с множественными проблемами применимости. По сравнению с чтением без посторонней помощи чтение с помощью ИИ было быстрее и в целом имело более высокую чувствительность. Помощь ИИ, как правило, увеличивала долю очагов, отнесенных к категориям более высокого риска [19].

Авторы одного из обзоров отмечали, что выявление рака может быть самой альтруистической и запутанной задачей ИИ на сегодняшний день в области медицины. Разработки ведутся как в области радиомикки, так и патомикки – надежды на алгоритмы ИИ связаны с распознаванием цифровых изображений из радиологии и патологии, которые не воспринимаются человеческим глазом. Авторы связывали применение ИИ с перспективами: скрининг рака (обнаружение поражений), характеристика и классификация опухолей, а также принятие клинических решений и прогнозирование. Однако отметили, что ИИ не может быть надежной панацеей и не может заменить роль людей, может стать только мощным и полезным дополнением к человеческим идеям и более глубокому пониманию. И вновь авторы указывали, что необходимо решить множество вопросов, таких как стандартизация, обоснованность, этика, конфиденциальность, финансы, юридическая ответственность, обучение, аккредитация и т. д., прежде чем можно будет в полной мере использовать огромный потенциал ИИ в диагностической онкологии [20].

Неожиданным направлением работы было предложение отечественных исследователей использовать ИИ при интерпретации текстов стандартных протоколов рентгенограмм и компьютерных томограмм, составленных на основании словаря ключевых слов. Исследование не касалось саркоидоза, но показало высокую точность, чувствительности и специфичность при вирусной пневмонии и раке молочной железы, что можно рассматривать как пример гибридной модели ИИ человека [21].

Среди пока нечастых применений ИИ была работа, посвященная анализу образцов-биоптатов от пациентов с различными интерстициальными заболеваниями легких из 11 больниц Северной Америки посредством оценки уровня экспрессии РНК для 33 297 транскриптов на микрочипах во всех образцах. Целью этой работы была разработка молекулярного теста, что позволило бы избежать хирургического вмешательства при различных заболеваниях легких [22]. Уже в текущем 2025 г. опубликована работа по применению ИИ для прогнозирования смертности и продолжительности пребывания в стационаре пациентов с внебольничной пневмонией. Авторы сопоставили 15 моделей прогнозирования смертности: модель Light Gradient Boosting Machine дала самую высокую AUC (0,963) для прогнозирования смертности [23]. Также в 2025 г. вышла работа, в которой ИИ использован для анализа легочных шумов при фиброзах. Система была протестирована на ограниченном наборе данных, состоящем из 48 (25 фиброзных и 24 нефиброзных) субъектов, и результаты были сравнены с оценкой двух экспертов-пульмонологов [24].

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ИЗУЧЕНИИ САРКОИДОЗА

Применение ЭВМ в качестве помощника врача, занимающегося саркоидозом, имеет свою историю задолго до появления нейронных сетей. В 1991 г. московскими фтизиатрами и математиками была предложена система

диагностики саркоидоза по результатам первичного обследования. Это был программно-алгоритмический комплекс, позволявший на основе статистических методов «распознавания образов» построить диалоговую систему поддержки принятия решений, содержащую основные структурные элементы экспертных систем. Диагностическая эффективность системы при диссеминированных процессах составила 89%, при увеличении внутригрудных лимфатических узлов и полостных изменениях – 90%, при инфильтративных изменениях – 96,2% [25]. В Казани под влиянием московских коллег (Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов и В.А. Шлаин) была создана своя система поддержки принятия решений, в которой значительную часть занимали признаки саркоидоза [26]. Решающее правило строилось на двух методиках – обобщения литературных данных и накопления частоты признаков пациентов (обучение системы), у которых в итоге ввода данных диагноз был подтвержден. Мы недавно продолжили эту работу и зарегистрировали программу SargoQ, которая реализует диалог ввода целевых данных, превращает их в удобный для медицинской документации текст и выводит результаты в базу данных, пригодную для дальнейшей обработки [27].

Современные подходы к применению искусственного интеллекта при саркоидозе различны. Многие группы программистов концентрируют усилия на визуализации, на компьютерной томографии. Зарубежные модели визуализации уже могут дифференцировать саркоидоз от других легочных заболеваний. Доступны модели, которые прогнозируют выживаемость и определяют ключевые факторы, имеющие отношение к прогнозу. Другим путем является применение кластерного анализа для разделения пациентов с саркоидозом по фенотипам развития. Алгоритмов машинного обучения для оценки ответа на лечение пациентов с саркоидозом еще не существует, но работы начаты. Потенциальные возможности применения искусственного интеллекта при саркоидозе огромны, но существуют практические ограничения, которые заслуживают рассмотрения. К ним относятся: доступность данных, предвзятость в данных, стоимость и конфиденциальность. Можно предполагать, что сила применения искусственного интеллекта, вероятно, будет обусловлена объединением различных моделей, обученных на богатых наборах данных фенотипически гетерогенных пациентов с саркоидозом [28].

Зарубежные авторы также отметили, что первые признаки публичного использования искусственного интеллекта (ИИ) появились задолго до того, как ChatGPT стал доминировать в заголовках новостей. ИИ применялся для изучения саркоидоза и представляет собой всеобъемлющую цель вычислительной помощи, при этом машинное обучение (МО), глубокое обучение (ГО) и нейронные сети (НС) представляют собой каскадные подмножества, отражающие технологическую эволюцию, увеличение глубины аналитических возможностей и уменьшение зависимости от человеческого контроля. В аналитическом обзоре было отмечено, что большинство опубликованных исследований ИИ при саркоидозе представляют собой МО, направленное на оценку эффективности постановки

диагноза «саркоидоз» на основе дискретного набора обучающих данных (например, модальности визуализации, функционального тестирования). Глубокое обучение наиболее полно изучено для диагностики легочного саркоидоза и реже применяется для прогнозирования сердечного саркоидоза. Радиомика в основном использовалась для дифференциации саркоидоза от злокачественных опухолей. На сегодняшний день использование ИИ при саркоидозе ограничено редкостью этого заболевания, что приводит к небольшим и неоптимальным тренировочным наборам. Тем не менее существует применение ИИ, которое использовалось для изучения других системных заболеваний и может быть адаптировано для использования при саркоидозе. Эти приложения включают открытие новых фенотипов заболеваний, открытие биомаркеров начала и активности заболеваний, а также оптимизацию лечения [29].

Во многих случаях МО является однонаправленным анализом с прямой связью и очень зависит от фактора врача при предоставлении наборов данных, определении ключевых характеристик заболевания (т. е. экспертов по саркоидозу) и внесении усовершенствований в алгоритмы. Хотя стратегии, реализующие РНС, могут итеративно уточнять алгоритмы ГО с наборами данных ограниченного размера, есть несколько важных соображений. Точность приложения ИИ будет зависеть от сложности кода (например, количества слоев и использования итеративной РНС), а также размера и качества набора данных. Разработчики таких систем должны учитывать клиническую гетерогенность этого заболевания и оценивать риски переобучения [6]. Такие переменные, связанные с саркоидозом, включая возраст, пол, социально-экономические факторы и географическое местоположение, могут ограничивать возможность обобщения одной модели ИИ при этом гранулематозе. Неясно, сможет ли один клинический центр собрать набор данных по саркоидозу такого размера и детализации, как тот, который MIMIC III предоставил для изучения сепсиса и медицины интенсивной терапии. Возможно, разработка консенсусного набора данных могла бы позволить использовать краудсорсинговый подход к сбору данных [6].

Примером учета дисперсии и смещения может быть формирование понятий о фенотипах саркоидоза. Так, в GenPhenReSa (Genotype-Phenotype Relationship in Sarcoidosis) – европейском многоцентровом исследовании по изучению влияния генотипа на фенотипы заболевания при саркоидозе было предложено 5 фенотипов: 1) поражение органов брюшной полости, 2) поражение глаз, сердца, кожи и центральной нервной системы, 3) поражение опорно-двигательного аппарата и кожи, 4) поражение легочных и внутригрудных лимфатических узлов и 5) внелегочное поражение. Эти пять новых клинических фенотипов будут полезны для набора однородных когорт в будущих биомедицинских исследованиях. Для правомочности существования таких фенотипов использовали многомерный анализ соответствий и последующий кластерный анализ пациентов. Авторы анализа очень строго оценили эти результаты, которые следует иметь в виду

всем представителям цифровой медицины, которые берутся за создание систем поддержки принятия решений для врачей. Было отмечено, что смещение результатов могло быть связано с тем, что исследователи были в основном пульмонологами, поэтому вероятно смещение в сторону легочного саркоидоза. Центром, набравшим большинство пациентов, был Белград (Сербия), что привело к избыточной доле именно сербских пациентов. Исследовательские центры относились к наивысшему третьему уровню, и, следовательно, возможно избыточное количество пациентов с осложненным или мультиорганным саркоидозом, которые гораздо реже встречаются при первичной диагностике. В анализе было использовано более 200 признаков в соответствии с критериями широко признанного исследования ACCESS. Однако авторы отметили, что с тех пор эти критерии были обновлены и новые технологии ведут к лучшему выявлению поражения органов; поэтому частоты и кластеры поражения органов будут меняться со временем. Хорошо известно, что степень и частота поражения органов при саркоидозе различаются у разных этнических групп, и авторы указали, что описанные ими фенотипы применимы только к когортам европеоидной расы. В заключение они отметили, что фенотип саркоидоза у пациентов европеоидной расы сильно варьируется и зависит от возраста, пола и типа начала заболевания [30]. Комментируя эту публикацию, следует заметить, что выделенные посредством ИИ фенотипы саркоидоза ни в одной классификации в мире не представлены и, безусловно, требуется оценка их клинической значимости. Эту позицию подтверждает публикация, в которой отмечено, что большинство наборов клинических данных представляют собой отдельные примеры состояния пациента, часто ограниченные данными, доступными в один момент времени. Чтобы ИИ мог прогнозировать результат, необходимо предпринять целенаправленные усилия по сбору продольных баз данных. Потенциальная опасность более крупных и богатых наборов данных может заключаться в идентификации классификаций пациентов (фенотипов, эндотипов), которые нелегко понять клиницистам, что может ограничить их широкое признание [31]. Иначе говоря, результаты работ специалистов в области цифровизации медицины требуют именно клинического изучения. Сложность внедрения ИИ и машинного обучения может состоять в том, что диагноз «саркоидоз» часто определяется соответствующим клиническим анамнезом, соответствующей биопсией и оценкой ответа на терапию, во многих случаях он основан на экспертной интерпретации, и не всегда его можно уложить в единый строгий алгоритм [32]. Эти факторы могут привести к непреднамеренной предвзятости при отборе данных, что затем влияет на то, как пользователи (поставщики медицинских услуг, пациенты) воспринимают ответы, предлагаемые моделями ИИ. Учитывая ограниченную доступность наборов данных по саркоидозу для обучения ИИ, не говоря уже о валидации ИИ, ответственность, скорее всего, ляжет на врачей, чтобы обеспечить клинические рассуждения и выводы, необходимые для валидации применения ИИ при саркоидозе. В настоящий момент большинство

экспертов, занимающихся саркоидозом не одно десятилетие, придерживаются мнения о том, что принятие гибридного подхода человека и искусственного интеллекта в изучении саркоидоза превосходит возможности каждого из них по отдельности [4, 31].

РАДИОМИКА

Радиомика (анализ изображений) в основном использовалась для дифференциации саркоидоза от злокачественных опухолей. Использование ИИ при саркоидозе ограничено относительной редкостью этого заболевания, что приводит к небольшим и неоптимальным тренировочным наборам. Целесообразно использовать опыт применения ИИ при изучении других системных заболеваний, которые могут быть адаптированы при работе с саркоидозом [29]. Как для специалистов в области информационных технологий, так и для врачей-экспертов важны работы, которые также раскрывают методические подходы к применению ИИ, а не абстрактно говорят о применении нейросетей. Так, при обработке изображений ГО используют НС, интегрирующие специализированные уровни анализа (один уровень идентифицирует края/контуры, второй уровень идентифицирует различные плотности, третий уровень объединяет эту информацию для идентификации целевых объектов). Разработка рекуррентной нейронной сети (РНС) прогнозирует способность машины автоматически повторно обрабатывать результаты первичного анализа, чтобы корректировать производительность своих алгоритмов без вмешательства человека. Авторы отметили, что радиомику – науку, совмещающую в себе радиологию, математическое моделирование и глубокое машинное обучение, можно рассматривать как целенаправленное применение ГО, объединяющее данные визуализации с другими медицинскими данными для изучения легочного саркоидоза. Точность рентгенологической интерпретации можно повысить за счет оценки РНС-особенностей, «не видимых невооруженным глазом», а диагностическую интерпретацию улучшить за счет включения мультимодальных данных, таких как исследования функции легких и анализы крови. Недавние применения ГО отличают или идентифицируют саркоидоз из ограниченного набора исходов, таких как нормальное состояние легких, туберкулез или «несаркоидоз» [31].

Мировые эксперты в области фиброзирующих процессов в легких недавно опубликовали обзор по машинному обучению, в котором отметили, что включает глубокое обучение, раздел машинного обучения, особенно подходящее для анализа медицинских изображений. Исследования биомаркеров для глубокого обучения при интерстициальных заболеваниях легких в настоящее время проходят ускоренную разработку, обусловленную технологическими достижениями в обработке и анализе изображений, прежде всего при идиопатическом легочном фиброзе. Они отметили, что количественная КТ и глубокое обучение не применялись при легочном саркоидозе, хотя есть результаты глубокого обучения при сердечном саркоидозе [33].

Группа американских ученых оценили возможности результатов анализа компьютерной томографии (КТ) грудной клетки посредством искусственного интеллекта и глубокого обучения (ИИ/ГО) для отличия легочного саркоидоза от отрицательных результатов КТ грудной клетки при скрининге рака легких. В реализации ИИ/ГО использовались ансамблевая сетевая архитектура (ensemble network architecture) в сочетании с рекуррентными нейронными сетями (РНС) и преобразователем зрения (Vision Transformers, ViT). В аналитическом подходе к обучению и проверке метода ИИ/ГО использовался метод пятикратной перекрестной проверки, при котором 4/5 доступного набора данных использовалось для обучения диагностической модели и тестировалось на оставшейся 1/5 набора данных и повторено еще 4 раза с неперекрывающимися данными проверки/тестирования. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность метода ИИ/ГО для 5-кратного набора обучающих/проверочных изображений и всего набора КТ составляли более 94%, что позволило отличить легочный саркоидоз от рака легких по КТ грудной клетки. Площадь под кривой для соответствующих кривых составила более 97%. Был сделан вывод, что эта модель ИИ/ГО обещает отличить саркоидоз от альтернативных легочных состояний с использованием минимальных радиологических данных [34].

Работа по применению ИИ, опубликованная в 2024 г., была посвящена сопоставлению результатов сканирования КТ с применением вариограммы (геостатистического инструмента для измерения и моделирования пространственной ковариации в пределах изображения или пространственного процесса как функции расстояния между местоположениями), использованию 48 наборов фенотипов, полученных с помощью неконтролируемой кластеризации. Здесь вновь видна гармонизация данных ИИ и врачей. Сила сигнала заболевания, измеренная путем ассоциации с тестированием функции легких и некоторыми визуальными оценками рентгенологов, была сильной в моделях для искажения архитектуры легких, образования конгломератов, развития фиброза и тракционной бронхоэктазии. Данная работа является ценной для тех, кто занимается применением ИИ при саркоидозе, поскольку названы конкретные информативные признаки. Авторы сделали заключение, что признаки, основанные на вариограмме, представляются подходящим подходом к количественной оценке изображений в поддержку обобщающих исследований саркоидоза легких [35].

В 2019 г. автору заявили о проведении первого радиомического анализа саркоидоза, в котором оценили: 1) различия в КТВР между 73 больными саркоидозом и 78 здоровыми, 2) связи между радиомическими измерениями и спирометрией и 3) тенденции между стадиями Scadding. У пациентов с саркоидозом были выявлены значимые ассоциации между радиомическими показателями и спирометрией, при этом большая ассоциация была обнаружена с ФЖЕЛ. Глобальные радиомические показатели значительно различались между стадиями Scadding, хотя и нелинейно, причем стадия IV имела более экстремальные

радиомические значения. Радиомика объясняла 71,1% изменчивости ФЖЕЛ по сравнению с 51,4% только стадией Scadding [36]. В редакционном комментарии к этой статье отмечено, что авторы следовали классическому дизайну исследования радиомических признаков для разработки радиомического биомаркера для выбора лечения и оценки прогрессирования саркоидоза, при этом контрольные группы и группы саркоидоза были ретроспективно собраны из двух разных исследований. Стадирование на основе исследования радиометрических признаков обеспечило уровень объективности и воспроизводимости, который преодолел внутри- и межэкспертную изменчивость, что было отнесено к преимуществам исследования. Авторы также подтвердили свою гипотезу о том, что маркеры изображения коррелируют с клиническими результатами. Однако в исследовании, включающем всего 79 пациентов с саркоидозом с разными стадиями Scadding, было бы неразумно предполагать, что можно было бы создать две группы пациентов схожего размера, которые все еще представляли бы нормальную изменчивость у пациентов с саркоидозом. Со строго статистической точки зрения лучше было бы использовать схему тестирования и повторного тестирования [17]. Очевидно, что нужны открытые регистры пациентов, с помощью которых специалисты по ИИ могли бы создавать и испытывать свои системы. Так, научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы зарегистрировал базу данных КТ пациентов с саркоидозом, которая содержит структурированный набор деперсонализированных результатов компьютерной томографии грудной полости, а также файл с разметкой [37]. В Москве также была зарегистрирована база клинических данных пациентов с саркоидозом [38].

ФУНКЦИЯ ДЫХАНИЯ

Результаты исследования функционального состояния органов дыхания при саркоидозе являются важным критерием в оценке тяжести заболеваний и показаний к лечению [39], но при интерпретации показателей следует быть очень внимательным, поскольку при этой патологии встречаются как ограничительные, так и обструктивные нарушения. Первичную интерпретацию спирометрии автоматически делают современные спирометры. 35 лет тому назад мы создавали решающие правила и реализовывали их на первых компьютерных спирометрах, пройдя оценку самых строгих федеральных рецензентов [40]. В настоящее время параметры спирометрии используются в экспертных системах ИИ в тесной взаимосвязи с оценкой КТ. Среди неинвазивных методов оценки состояния внешнего дыхания и нарушений, связанных с саркоидозом, используется импульсная осцилляция. Методы ИИ были использованы для интерпретации ее результатов. Оценка достигла высокой точности ($AUC > 0,90$) в двух проведенных анализах (контроль против лиц с саркоидозом и нормальной спирометрией и контроль против лиц с саркоидозом и измененной спирометрией). Генетическое программирование и грамматическая эволюция

были особенно полезны, поскольку они дали понятные результаты для создания классификации. Врачи могут ссылаться на результаты прогнозирования и принимать более обоснованные решения, повышая производительность служб легочной функции с помощью рабочего процесса с использованием МО. В этом исследовании была разработана система поддержки принятия клинических решений для автоматической диагностики респираторных нарушений у пациентов с саркоидозом. Это было первое исследование, в котором была предложена такая система и оценена ее эффективность при саркоидозе. Авторы утверждали, что предлагаемая система может обеспечить поддержку принятия решений для врачей, когда они испытывают трудности с постановкой подтвержденного клинического диагноза. Врачи могут ссылаться на результаты прогнозирования и принимать более обоснованные решения, повышая информативность исследования функции дыхания с использованием ИИ [41].

САРКОИДОЗ СЕРДЦА

Интересен тот факт, что при анализе вопросов ИИ при саркоидозе мы часто встречаем исследования кардиологов. Тут имеется некоторый диссонанс – в реальной клинической практике мы чаще всего обсуждаем легочный саркоидоз, но при обращении к научным данным видим большое количество исследований сердца, что оказалось аналогичным и в области ИИ. Работы кардиологов в области саркоидоза были направлены на создание алгоритма глубокого обучения для создания систем, отличающих пациентов с кардиосаркоидозом от здоровых людей на основании эхокардиографии. Оценка чувствительности в этом исследовании показала, что предварительно обученный алгоритм фокусировался на области митрального клапана [42].

Другая группа кардиологов использовала большой набор данных для обучения моделей МО для прогнозирования внутрибольничной смертности среди пациентов с саркоидозом, поступивших с сердечной недостаточностью. Анализ модели машинного обучения показал, что модель «случайного леса» (метод, основанный на множестве логических деревьев) имеет самый высокий показатель площади под кривой и чувствительности, а анализ признаков показал, что сопутствующие аритмии и нарушения водно-электролитного баланса были самыми сильными факторами в прогнозировании внутрибольничной смертности при саркоидозе [43].

Кардиологи из Швеции изучили ретроспективно когорту из 141 пациента и сравнили клинические проявления, данные визуализации и исходы вновь выявленного и ранее известного экстракардиального саркоидоза. Алгоритм машинного обучения использовался для изучения относительной важности клинических особенностей в прогнозировании результата. На основании машинного обучения дисфункция правого желудочка и вновь выявленный кардиосаркоидоз (факт первичного выявления) выделяются как сильные общие предикторы нарушения выживаемости [44].

Японские исследователи оценили полезность моделей машинного обучения (МО) с использованием радиомических признаков на основе ПЭТ-18F-ФДГ до начала лечения для прогнозирования неблагоприятных клинических событий (НКС) у 47 пациентов с кардиосаркоидозом (КС). Работа строилась на семи различных алгоритмах МО, таких как дерево решений, нейронная сеть, наивный байесовский алгоритм, логистическая регрессия и опорная векторная машина [SVM], с десятикратной перекрестной проверкой. Модели МО были построены с использованием четырех основных ранжированных признаков. Авторы акцентировали результаты на основании критериев оценки изображений – разности соседних оттенков серого (matrix_coarseness) и сферичности, а не на анатомических или клинических признаках и сделали вывод о том, что МО с использованием радиомических характеристик на основе ПЭТ с 18F-ФДГ может быть полезны для прогнозирования НКС у пациентов с саркоидозом сердца [45].

При оценке MPT сердца у 18 пациентов с саркоидозом сердца и 45 здоровых с использованием классификаторов логистической регрессии, KNN (К-ближайший сосед), DT (дерево решений), RF (случайный лес), SVM, GBoost, XGBoost, голосования и выбора признаков было показано, что для точного различения здоровых людей и пациентов с саркоидозом выбор признаков преодолевает алгоритмически сложную дискриминацию между наличием и отсутствием поражений сердца, давая высокоточные прогнозы [46].

Обобщая эти несколько публикаций по ИИ и кардиосаркоидозу (реально их гораздо больше), можно отметить их разнонаправленность и применение разных методик, признаков и критериев оценки, что требует их объединения в единую систему.

ЛАБОРАТОРИЯ

Машинные разработки дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза были направлены на определение диагностически значимых иммунологических параметров и алгоритма дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза. Было обнаружено, что разница в концентрациях Bm2 и CD5-CD27- более значима для дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза, чем любые отдельные концентрации. Математическая модель, лежащая в основе алгоритма, основана на анализе «наивных» Т-регуляторных клеток и «наивных» В-клеток. Это может быть многообещающим подходом для дифференциальной диагностики между легочным саркоидозом и легочным туберкулезом. Результаты могут

быть полезны при отсутствии четких дифференциально-диагностических критериев между легочным туберкулезом и саркоидозом [47].

Дистанционный самоконтроль, основанный на разработке приложения для смартфона, был направлен на разработку цифрового инструмента самостоятельного контроля за лечением для пациентов с саркоидозом на основе результатов нового подхода к обработке данных с использованием машинного обучения, который выявил потребности и пробелы в текущей системе здравоохранения на уровне сообщества. Картографирование сообщества пациентов – это подход, основанный на машинном обучении, который использует тысячи онлайн-историй пациентов и визуализирует опыт пациентов на пути их лечения и влияние их болезни на их повседневную жизнь. Используя эти данные в качестве основы, был создан цифровой инструмент для самостоятельного управления. Были определены четыре основных направления для инструмента самостоятельного управления: предоставление пациентам «баланса в управлении жизнью», «просвещение о болезнях», «обзор лекарств» и «мониторинг качества жизни». Каждое из этих основных направлений имело дополнительные поддомены. Начаты исследования эффективности этого инструмента самоуправления [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы и собственные ранние исследования свидетельствуют о том, что разработка и применение ИИ в пульмонологии в целом и при саркоидозе в частности должны быть основаны на накопленном первичном клиническом опыте, определяющем направления поиска. «Слепые» проекты, когда ЭВМ использует «независимый опыт» и определяет новые информативные признаки, должны в конечном итоге быть сопоставлены с многолетним клиническим опытом. При анализе литературы нам пока не встретилось работ, в которых бы ИИ, говоря образно, обыграл в шахматы или ГО практического пульмонолога или рентгенолога в диагностике саркоидоза. Это несколько не умаляет поисковой работы специалистов в области обработки данных, но надо прислушаться к мнению экспертов из разных стран, что в клинической медицине успех ИИ возможен только в тесном взаимодействии с врачом-экспертом или многопрофильной комиссией врачей.



Поступила / Received 25.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2025
Принята в печать / Accepted 12.02.2025

Список литературы / References

1. Лебедев ГС, Шепетовская НЛ, Решетников ВА. Телемедицина и механизмы ее интеграции. *Национальное здравоохранение*. 2021;2(2):21–27. Lebedev GS, Shepetovskaya NL, Reshetnikov VA. Telemedicine and mechanisms of its integration. *National Health Care*. 2021;2(2):21–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.2.21-27>.
2. Reese H. *Understanding the differences between AI, machine learning, and deep learning*. 2017. Available at: <https://www.techrepublic.com/article/understanding-the-differences-between-ai-machine-learning-and-deep-learning>.
3. Kohane JS. Injecting artificial intelligence into medicine. *NEJM AI*. 2024;1(1). <https://doi.org/10.1056/Ale2300197>.
4. Bellini V, Badino M, Maffezzoni M, Bezzi F, Bignami E. Evolution of hybrid intelligence and its application in evidence-based medicine: A review. *Med Sci Monit*. 2023;29:e939366. <https://doi.org/10.12659/MSM.939366>.
5. Tierney A, Gayre G, Hoberman B, Mattern B, Ballesca M, Kipnis P et al. Ambient artificial intelligence scribes to alleviate the burden of clinical documentation. *NEJM Catalyst*. 2024;5(3). <https://doi.org/10.1056/CAT.23.0404>.
6. Rocks JW, Mehta P. Memorizing without overfitting: Bias, variance, and interpolation in overparameterized models. *Phys Rev Res*. 2022;4(1):013201. <https://doi.org/10.1103/physrevresearch.4.013201>.

7. Humphries SM, Yagihashi K, Huckleberry J, Rho BH, Schroeder JD, Strand M et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Data-driven Textural Analysis of Extent of Fibrosis at Baseline and 15-Month Follow-up. *Radiology*. 2017;285(1):270–278. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161177>.
8. Humphries SM, Chung A, Swigris JJ, Oh AS, Walsh SLF, Lynch DA et al. Quantification of Interstitial Lung Diseases, From the *AJR* special series on Quantitative imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2024. <https://doi.org/10.2214/AJR.24.32053>.
9. Wells AU, Walsh SLF. Quantifying fibrosis in fibrotic lung disease: a good human plus a machine is the best combination? *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(2):204–205. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202311-954ED>.
10. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993;189(3):693–698. <https://doi.org/10.1148/radiology.189.3.8234692>.
11. Robbie H, Wells AU, Fang C, Jacob J, Walsh SLF, Nair A et al. Serial decline in lung volume parameters on computed tomography (CT) predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Eur Radiol*. 2022;32(4):2650–2660. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08338-2>.
12. Barnes H, Humphries SM, George PM, Assayag D, Glaspole I, Mackintosh JA et al. Machine learning in radiology: the new frontier in interstitial lung diseases. *Lancet Digit Health*. 2023;5(1):e41–e50. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00230-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00230-8).
13. Calandriello L, Mackintosh J, Felder F, Agrawal A, Alamoudi O, Alberti L et al. Artificial intelligence-based decision support for HRCT stratification in fibrotic lung disease; an international study of 116 observers from 37 countries. *Eur Respir J*. 2023;62(Suppl. 67):OA4848. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.OA4848>.
14. Литвин АА, Буркин ДА, Кропинов АА, Парамзин ФН. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2021;13(2):97. Режим доступа: <https://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2021/2/1712/html>.
Litvin AA, Burkin DA, Kropinov AA, Paramzin FN. Radiomics and texture analysis of digital images in oncology (review). *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2021;13(2):97. (In Russ.) Available at: <https://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2021/2/1712/html>.
15. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, Tse D et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019;25(6):954–961. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>.
16. Obert M. Are estimations of radiomic image markers dispensable due to recent deep learning findings? *Eur Respir J*. 2019;54(2):1901185. <https://doi.org/10.1183/13993003.01185-2019>.
17. Мелдо АА, Уткин ЛВ, Трофимова ТН, Рябинин МА, Моисеенко ВМ, Шелехова КВ. Новые подходы к разработке алгоритмов искусственного интеллекта в диагностике рака легкого. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019;1(1):8–18. <http://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-1-8-18>.
Meldo AA, Utkin LV, Trofimova TN, Ryabinin MA, Moiseenko VM, Shelekhova KV. Novel approaches to development of artificial intelligence algorithms in the lung cancer diagnostics. *Radiation Diagnostics and Therapy*. 2019;1(1):8–18. (In Russ.) <http://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-1-8-18>.
18. Васильев ЮА, Арзамасов КМ, Колсанов АВ, Владимирский АВ, Омелянская ОВ, Пестренин ЛД, Нечаев НБ. Опыт применения программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта на данных 800 тысяч флюорографических исследований. *Врач и информационные технологии*. 2023;4(4):54–65. https://doi.org/10.25881/18110193_2023_4_54.
Vasiliev YuA, Arzamasov KM, Kolsanov AV, Vladimirovsky AV, Omelyanskaya OV, Pestrenin LD, Nechaev NB. Experience of using software based on artificial intelligence technologies on data from 800 thousand fluorographic studies. *Medical Doctor and Information Technology*. 2023;4(4):54–65. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/18110193_2023_4_54.
19. Geppert J, Asgharzadeh A, Brown A, Stinton C, Helm EJ, Jayakody S et al. Software using artificial intelligence for nodule and cancer detection in CT lung cancer screening: systematic review of test accuracy studies. *Thorax*. 2024;79(11):1040–1049. <https://doi.org/10.1136/thorax-2024-221662>.
20. Majumder A, Sen D. Artificial intelligence in cancer diagnostics and therapy: current perspectives. *Indian J Cancer*. 2021;58(4):481–492. https://doi.org/10.4103/ijc.399_20.
21. Кокина ДЮ, Гомболевский ВА, Арзамасов КМ, Андрейченко АЕ, Морозов СП. Возможности и ограничения использования инструментов машинной обработки текстов в лучевой диагностике. *Digital Diagnostics*. 2022;3(4):374–383. <https://doi.org/10.17816/DD101099>.
Kokina DYU, Gombolevsky VA, Arzamasov KM, Andreychenko AE, Morozov SP. Possibilities and limitations of using machine text-processing tools in Russian radiology reports. *Digital Diagnostics*. 2022;3(4):374–383. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/DD101099>.
22. Kim SY, Diggans J, Pankratz D, Huang J, Pagan M, Sindy N et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):473–482. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00140-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00140-X).
23. Chen H, Zhang S, Matsumoto H, Tsuchiya N, Yamada C, Okasaki S et al. Employing a low-code machine learning approach to predict in-hospital mortality and length of stay in patients with community-acquired pneumonia. *Sci Rep*. 2025;15(1):309. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82615-0>.
24. Pal R, Barney A, Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, Fletcher S et al. Automated system for diagnosing pulmonary fibrosis using crackle analysis in recorded lung sounds based on iterative envelope mean fractal dimension filter. *Physiol Meas*. 2025. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ada9b4>.
25. Борисов СЕ, Адамович ВН., Шлаин ВА. Дифференциальная диагностика саркоидоза органов дыхания с применением математических методов и ЭВМ. *Проблемы туберкулеза*. 1991;9(3):32–35.
Borisov SE, Adamovich VN, Shlain VA. Mathematical methods and computers in the differential diagnosis of respiratory sarcoidosis. *Problemy Tuberkuleza*. 1991;9(3):32–35. (In Russ.).
26. Визель АА. Системы поддержки принятия решений в медицине. *Казанский медицинский журнал*. 1992;73(3):219–220.
Vizel AA. Support systems of decisions in medicine. *Kazan Medical Journal*. 1992;73(3):219–220. (In Russ.).
27. Визель Л, Визель А, Визель И, Авдеев С, Шакирова Г, Чикрин Д. *Программа SarcoQ (СаркоКью)*. Патент RU №2025610517, 10.01.2025. Режим доступа: <https://onlinepatent.ru/software/2025610517>.
28. Premjee A, Li L, Garikapati S, Sarpong KN, Morgenthau AS. Leveraging AI technology in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2024;30(5):570–575. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001085>.
29. Lew D, Klang E, Soffer S, Morgenthau AS. Current Applications of Artificial Intelligence in Sarcoidosis. *Lung*. 2023;201:445–454. <https://doi.org/10.1007/s00408-023-00641-7>.
30. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailović-Vučinić V, Rottoli P, Grubanovic A et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1700991. <https://doi.org/10.1183/13993003.00991-2017>.
31. Chen ES. Is this the dawning of AI for sarcoidosis? *Lung*. 2023;201(5):443–444. <https://doi.org/10.1007/s00408-023-00643-5>.
32. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26–e51. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>.
33. Wells AU, Walsh SLF. Quantitative computed tomography and machine learning: recent data in fibrotic interstitial lung disease and potential role in pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):492–497. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000902>.
34. Judson MA, Qiu J, Dumas CL, Yang J, Sarachan B, Mitra J. An artificial intelligence platform for the radiologic diagnosis of pulmonary sarcoidosis: an initial pilot study of chest computed tomography analysis to distinguish pulmonary sarcoidosis from a negative lung cancer screening scan. *Lung*. 2023;201:611–616. <https://doi.org/10.1007/s00408-023-00655-1>.
35. Lippitt WL, Maier LA, Fingerlin TE, Lynch DA, Yadav R, Rieck J et al. The textures of sarcoidosis: quantifying lung disease through variograms. *medRxiv*. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.05.20.24307618>.
36. Ryan SM, Fingerlin TE, Mroz M, Barkes B, Hamzeh N, Maier LA, Carlson NE. Radiomic measures from chest high-resolution computed tomography associated with lung function in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900371. <https://doi.org/10.1183/13993003.00371-2019>.
37. Васильев ЮА, Туравилова ЕВ, Шулькин ИМ, Омелянская ОВ, Арзамасов КМ, Козлов ДВ и др. *МедData: КТ с признаками саркоидоза легких*. Патент RU 2023621228, 17.04.2023. Режим доступа: <https://elibrary.ru/aonfau>.
38. Антипушина ДН. *Клинические характеристики больных саркоидозом*. Патент RU 2019622030, 11.11.2019. Режим доступа: <https://elibrary.ru/aieldpx>.
39. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Баранова ОП, Борисов СЕ, Генне НА и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(6):806–833. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Baranova OP, Borisov SE, Geppe NA et al. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022;32(6):806–833. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
40. Визель АА, Белиловский ЕМ, Соколов НГ, Галков ЕМ. *Логическое правило интерпретации внешнего дыхания и его реализация на микро-ЭВМ*. Казань; 1990. 10 с.
41. de Lima AD, Lopes AJ, do Amaral JLM, de Melo PL. Explainable machine learning methods and respiratory oscillometry for the diagnosis of respiratory abnormalities in sarcoidosis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22(1):274. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-02021-2>.
42. Katsushika S, Kodera S, Nakamoto M, Ninomiya K, Kakuda N, Shinohara H et al. Deep learning algorithm to detect cardiac sarcoidosis from echocardiographic movies. *Circ J*. 2021;86(1):87–95. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0265>.
43. Dai Q, Sherif AA, Jin C, Chen Y, Cai P, Li P. Machine learning predicting mortality in sarcoidosis patients admitted for acute heart failure. *Cardiovasc Digit Health J*. 2022;3(6):297–304. <https://doi.org/10.1016/j.cvdh.2022.08.001>.

44. Bobbio E, Eldhagen P, Polte CL, Hjalmarsson C, Karason K, Rawshani A et al. Clinical Outcomes and Predictors of Long-Term Survival in Patients With and Without Previously Known Extracardiac Sarcoidosis Using Machine Learning: A Swedish Multicenter Study. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(15):e029481. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029481>.
45. Nakajo M, Hirahara D, Jinguji M, Ojima S, Hirahara M, Tani A et al. *Jpn J Radiol.* 2024;42(7):744–752. <https://doi.org/10.1007/s11604-024-01546-y>.
46. Eckstein J, Moghadas N, Körperich H, Akkuzu R, Sciacca V, Sohns C et al. Machine-Learning-Based diagnostics of cardiac sarcoidosis using multi-chamber wall motion analyses. *Diagnostics.* 2023;13(14):2426. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142426>.
47. Osipov N, Kudryavtsev I, Spelnikov D, Rubinstein A, Belyaeva E, Kulpina A et al. Differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis by immunological features using machine learning. *Diagnostics.* 2024;14(19):2188. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14192188>.
48. Dunweg A, Kahlman V, Kicken H. Development of a digital self-management tool for people with sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2024;64(Suppl. 68):PA5181. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA5181>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.А. Визель, С.Н. Авдеев**
 Концепция и дизайн исследования – **А.А. Визель, С.Г. Лебедев**
 Написание текста – **И.Ю. Визель**
 Сбор и обработка материала – **И.Ю. Визель, Л.А. Визель**
 Обзор литературы – **И.Ю. Визель, Л.А. Визель**
 Анализ материала – **А.А. Визель, С.Н. Авдеев, И.Ю. Визель**
 Редактирование – **И.Ю. Визель, С.Г. Лебедев**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.А. Визель**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Aleksandr A. Vizel, Sergey N. Andeev**
 Study concept and design – **Aleksandr A. Vizel, Stanislav G. Lebedev**
 Text development – **Irina Yu. Vizel**
 Collection and processing of material – **Irina Yu. Vizel, Leonid A. Vizel**
 Literature review – **Irina Yu. Vizel, Leonid A. Vizel**
 Material analysis – **Aleksandr A. Vizel, Sergey N. Andeev, Irina Yu. Vizel**
 Editing – **Irina Yu. Vizel, Stanislav G. Lebedev**
 Approval of the final version of the article – **Aleksandr A. Vizel**

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, главный пульмонолог Минздрава России, 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. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 1645-5524; Author ID: 194984; serg_avdeev@list.ru

Лебедев Георгий Станиславович, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой информационных и интернет-технологий, Институт цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 1, стр. 2; заведующий отделом инновационного развития и научного проектирования, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; SPIN-код: 2297-6877; Author ID: 144872; geramail@rambler.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор РАЕ, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; SPIN-код: 6000-3813; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Визель Леонид Александрович, студент, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; laskaleo2004@mail.ru

Information about authors:

Aleksandr A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; lordara@inbox.ru

Sergey N. Andeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; serg_avdeev@list.ru

Georgy S. Lebedev, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Information and Internet Technologies, Institute of Digital Medicine of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia; Head of the Department of Innovative Development and Scientific Design, Central Research Institute for Health Organization and Informatization of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254, Russia; geramail@rambler.ru

Irina Yu. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAE, Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; tatpulmo@mail.ru

Leonid A. Vizel, Student, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; laskaleo2004@mail.ru

Этиология, патогенез и диагностика хронической обструктивной болезни легких: оценка знаний врачей и студентов старших курсов. Итоги исследования ASCO-III

Р.А. Бонцевич^{1,2,3,✉}, dr.bontsevich@gmail.com, Г.И. Завиткевич¹, Г.А. Батищева⁴, В.А. Невзорова⁵, О.В. Цыганкова^{6,7}, Г.Г. Кетова⁸, И.М. Мартыненко⁵, И.Ф. Кроткова⁹, Е.Ю. Эбзеева⁹, Г.М. Биккинина¹⁰, И.Х. Суванов¹, Е.А. Шабанов¹¹, Г.Г. Прозорова⁴, У.М. Тилекеева¹², О.Г. Компаниец¹³, Е.Н. Бочанова¹⁴, Е.В. Лучинина¹⁵, М.Л. Максимов^{3,9,16}

- ¹ Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1
- ² Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85
- ³ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36
- ⁴ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
- ⁵ Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2
- ⁶ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52
- ⁷ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1
- ⁸ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64
- ⁹ Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
- ¹⁰ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3
- ¹¹ Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3
- ¹² Кыргызская государственная медицинская академия; 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92
- ¹³ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4
- ¹⁴ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
- ¹⁵ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
- ¹⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин смертности в мире, считаясь глобальной проблемой. В России распространенность ХОБЛ составляет 15,3% в общей популяции и 21,8% среди лиц с респираторными симптомами. Тем не менее это заболевание достаточно успешно поддается лечению и контролю.

Цель. Определить уровень базовых знаний врачей терапевтического профиля и студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам этиопатогенеза и диагностики ХОБЛ.

Материалы и методы. Исследование ASCO-III проводилось в 2019–2023 гг. методом анонимного анкетирования, в нем приняли участие 478 врачей терапевтического профиля из 11 центров и 401 студент из 7 центров. Для проведения исследования ASCO-III использовалась оригинальная анкета, основанная на актуальных клинических рекомендациях.

Результаты. В ходе исследования выявлен недостаточный уровень знаний врачей и студентов по вопросам этиологии, патогенеза и диагностики ХОБЛ. На вопросы раздела «Этиопатогенез и диагностика» средний уровень полноты ответа на вопрос (СПО) врачей составил 73,5%, а с учетом вопросов о вакцинации – 82%. СПО студентов составил 68 и 73,6% соответственно. Между совокупностью врачей и студентов по итоговым уровням СПО выявлены значимые отличия ($p < 0,001$). Лучшие результаты отмечены в вопросах о факторах риска развития ХОБЛ (корректный ответ дали 88,0% врачей и 88,8% студентов) и в вопросе о признаках, позволяющих заподозрить данное заболевание (89,9 и 84,9% верных ответов). Худшие результаты отмечены в вопросе на знание шкал интенсивности симптоматики CAT и mMRC (ответы 69,3% врачей и 72,8% студентов некорректны); а также в вопросе, где требовалось указать значимость вакцинации как средства контроля ХОБЛ в качестве верного утверждения относительно лечения/контроля ХОБЛ (некорректны 45,5% и 61,6% ответов).

Выводы. В ходе анализа результатов исследования был выявлен недостаточный уровень базовых знаний респондентов по ХОБЛ, что, по мнению авторов, свидетельствует о необходимости проведения дополнительных образовательных мероприятий среди практикующих врачей и студентов.

Ключевые слова: образовательная фармакоэпидемиология, анкетирование, срез знаний, пульмонология, ХОБЛ, знания из реальной практики

Для цитирования: Бонцевич РА, Завиткевич ГИ, Батищева ГА, Невзорова ВА, Цыганкова ОБ, Кетова ГГ, Мартыненко ИМ, Кроткова ИФ, Эбзеева ЕЮ, Биккинина ГМ, Суванов ИХ, Шабанов ЕА, Прозорова ГГ, Тилекеева УМ, Компаниец ОГ, Бочанова ЕН, Лучинина ЕВ, Максимов МЛ. Этиология, патогенез и диагностика хронической обструктивной болезни легких: оценка знаний врачей и студентов старших курсов. Итоги исследования ASCO-III. *Медицинский совет*. 2025;19(9):69–79. <https://doi.org/10.21518/ms2025-037>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etiology, pathogenesis and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: Assessment of the knowledge of doctors and senior students. Results of the ASCO-III study

Roman A. Bontsevich^{1,2,3,✉}, dr.bontsevich@gmail.com, Georgy I. Zavitkevich¹, Galina A. Batishcheva⁴, Vera A. Nevzorova⁵, Oksana V. Tsygankova^{6,7}, Galina G. Ketova⁸, Irina M. Martynenko⁵, Irina F. Krotkova⁹, Elizaveta Y. Ebzeeva⁹, Guzel M. Bikkinina¹⁰, Ibrokhimjon K. Suvanov¹, Evgeniy A. Shabanov¹¹, Galina G. Prozorova⁴, Ulankul M. Tilekeeva¹², Olga G. Kompaniets¹³, Elena N. Bochanova¹⁴, Elena V. Luchinina¹⁵, Maxim L. Maximov

¹ Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Mari El Republic, 424000, Russia

² Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

³ Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

⁴ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

⁵ Pacific State Medical University; 2, Ostriakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

⁶ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

⁷ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

⁸ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

⁹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

¹⁰ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

¹¹ Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305004, Russia

¹² Kyrgyz State Medical Academy; 92, Akhunbaev St., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic

¹³ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

¹⁴ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

¹⁵ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia

¹⁶ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one of the leading causes of death in the world, being a global problem. In Russia, the prevalence of COPD is 15.3% in the general population and 21.8% among people with respiratory symptoms. Nevertheless, this disease is quite successfully treatable and controllable.

Aim. To determine the level of basic knowledge among therapeutic profile physicians and senior medical students regarding the issues of etiopathogenesis and diagnosis of COPD.

Materials and methods. The ASCO-III study was conducted in 2019–2023 using an anonymous questionnaire, 478 therapeutic doctors from 11 centers and 401 students from 7 centers participated in it. An original questionnaire based on current clinical recommendations was used to conduct the ASCO-III study.

Results. The study revealed an insufficient level of knowledge among doctors and students regarding the etiology, pathogenesis, and diagnosis of COPD. In the section on "Etiopathogenesis and Diagnostics," the level of correct answers (LCA) among doctors was 73.5%, increasing to 82% when including questions about vaccination. For students, the LCA was 68% and 73.6%, respectively. Significant differences were observed between the overall populations of doctors and students concerning the final LCA ($p < 0.001$). The best results were noted in questions about risk factors for COPD, with 88.0% of doctors and 88.8% of students providing correct answers. Additionally, in questions regarding the signs that may suggest this disease, the correct answer rates were 89.9% for doctors and 84.9% for students. Conversely, the lowest scores were recorded for questions about the CAT and mMRC scales, with incorrect responses from 69.3% of doctors and 72.8% of students. Furthermore, in the question assessing the importance of vaccination as a means of controlling COPD, 45.5% of doctors and 61.6% of students provided incorrect answers.

Conclusions. During the analysis of the results of the study, an insufficient level of basic knowledge of respondents on COPD was revealed, which, according to the authors, indicates the need for additional educational activities among practicing doctors and students.

Keywords: educational pharmacoepidemiology, questionnaires, cross-section study, pulmonology, COPD, real-world knowledge

For citation: Bontsevich RA, Zavitsevich GI, Batishcheva GA, Nevzorova VA, Tsygankova OV, Ketova GG, Martynenko IM, Krotkova IF, Ebzeeva EYu, Bikkinina GM, Suvanov IK, Shabanov EA, Prozorova GG, Tilekeeva UM, Kompaniets OG, Bochanova EN, Luchinina EV, Maximov ML. Etiology, pathogenesis and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: Assessment of the knowledge of doctors and senior students. Results of the ASCO-III study. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):69–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-037>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), согласно определению Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), – гетерогенное заболевание легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты и/или обострениями) из-за аномалий дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают стойкую, часто прогрессирующую обструкцию воздушного потока. ХОБЛ является глобальной проблемой и входит в число основных причин смертности в мире. Так, в 2012 г. от этого заболевания умерли более 3 миллионов человек [1]. Согласно результатам глобального исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease), на 2005 г. ХОБЛ II стадии и выше встречалась среди лиц старше 40 лет в 10,1% случаев [2]. В Российской Федерации, по данным исследования в рамках программы CARD, распространенность ХОБЛ составляет 15,3% в общей популяции и 21,8% среди лиц с респираторными симптомами [3].

Несмотря на свою значимость в мировой статистике заболеваемости и смертности и возможные грозные осложнения, ХОБЛ достаточно успешно поддается лечению и контролю. Для этого медицинским специалистам необходимо знать и понимать этиопатогенез и принципы диагностики данного заболевания.

Цель – определить уровень базовых знаний врачей терапевтического профиля и студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам этиопатогенеза и диагностики ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводилось методом анонимного анкетирования и является третьим этапом мультицентрового исследования ASCO (Assessment of Senior Medical Students (Physicians) in the Field of COPD), название авторское, в реестре проектов не фиксировалось). Первый этап проходил в 2015–2016 гг. с участием 213 студентов в 5 центрах, врачи в данном этапе участия не принимали. Второй – в 2017–2019 гг. с участием 421 врача в 10 центрах и 338 студентов в 6 центрах. Результаты предыдущих исследований опубликованы в профильных изданиях [4–6].

ASCO-III проходил в 2019–2023 гг. и включал анкетирование 478 врачей терапевтического профиля в 11 центрах России (25,7% из Новосибирской, 11,9% – Белгородской, 11,3% – Воронежской, 7,3% – Курской, 5,4% – Сахалинской,

4,8% – Липецкой, 4,0% – Красноярской и 4,0% – Челябинской области, 7,9% из Москвы, 11,3% – Приморского и 6,3% – Краснодарского края). В параллельном исследовании участвовал 401 студент старших курсов медицинских вузов в 7 городах / регионах России и Кыргызстана: 29,4% из Воронежского, 22,4% – Тихоокеанского (Владивосток), 15,2% – Белгородского, 9,7% – Башкирского (Уфа), 8,7% – Южно-Уральского (Челябинск), 5,0% – Саратовского медицинских университетов и институтов, 7,5% – Кыргызской медицинской академии (Бишкек).

Для проведения исследования ASCO-III применялся метод анонимного анкетирования, для чего были разработаны оригинальные анкеты, основанные на актуальных клинических рекомендациях [7, 8]. Анкета состояла из 21 вопроса закрытого типа с 1 или несколькими вариантами ответа, 10 из них – по выбору и тактике фармакотерапии ХОБЛ. За выбор правильного варианта ответа исследуемому начислялся 1 балл, при указании верного и ошибочного вариантов одновременно ответ считался неполным и оценивался в 0,25–0,75 баллов, при выборе неверного ответа респондент получал 0 баллов. Был введен показатель «Средний уровень полноты ответа на вопрос» (СПО) – среднее значение суммы верных, частично верных и неверных ответов, аналогичное понятие – «средний уровень правильности ответов».

В данной статье рассматриваются результаты ответов на вопросы № 1–9 и № 20–21 – об определении, этиологии, патогенезе, диагностике и профилактике ХОБЛ.

Применялись методы описательной статистики, оценка на нормальность методом Колмогорова – Смирнова, сравнение выборок и вопросов с помощью критериев U Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, корреляция Пирсона, модель ANOVA, построение регрессионных уравнений и диаграммы рассеяния, медианный критерий для независимых выборок.

Во время проведения исследования права человека не нарушались, этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации соблюдались.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полностью заполненных анкет врачей ($n = 444$) медиана (Me) СПО по всей работе (вопросы № 1–9) составила 78,0% (58,0–89,0%); с учетом вопросов № 20, 21 о вакцинации Me СПО составила 82% (64–91%). При анализе полностью заполненных анкет студентов ($n = 345$) Me СПО по вопросам № 1–9 составила 67,0% (56,0–89,0%). С учетом вопросов № 20, 21 о вакцинации Me СПО составила 73,0% (64–91%). Сравнение СПО врачей и студентов по вопросам № 1–9 представлено на *рис. 1*.

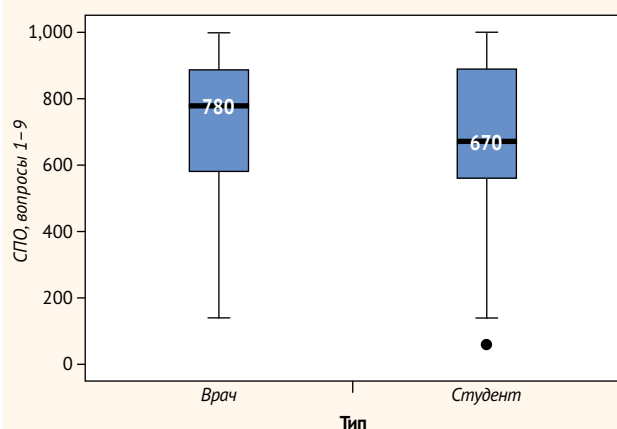
Между совокупностью врачей и студентов по итоговым уровням СПО (вопросы № 1–9) выявлены значимые отличия (критерий U Манна – Уитни = 66171, $p < 0,001$, рис. 2). Различия по отдельным вопросам будут проанализированы ниже.

Проведен корреляционно-регрессионный анализ связи между стажем работы врачей и уровнем ответов на вопросы данного раздела. Выявлена достоверная связь этих двух показателей ($p < 0,001$): при увеличении стажа на 1 год отмечается снижение СПО на 0,003. График функции зависимости уровня СПО от врачебного стажа представлен на рис. 3.

В вопросе № 1 предлагалось респондентам выбрать определение, наиболее соответствующее ХОБЛ. Указали верный вариант ответа 61,6% врачей и 59,2% студентов ($p_{\text{вр-ст}} = 0,476$): «Заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока,

● **Рисунок 1.** Сравнение средних итоговых уровней правильности ответов по вопросам 1–9 (отмечены медианы)

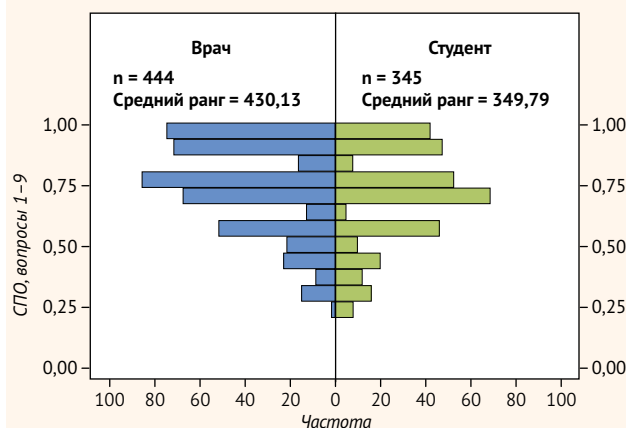
● **Figure 1.** Comparison of the average final accuracy levels of responses (LCA) for questions 1–9 (medians marked)



Примечание. СПО – средний уровень полноты ответа на вопрос («средний уровень правильности ответов»).

● **Рисунок 2.** Сравнение совокупности врачей и студентов в разделе «Этиопатогенез и диагностика» (критерий U Манна – Уитни для независимых выборок)

● **Figure 2.** Comparison of the population of doctors and students in the section “Etiopathogenesis and diagnosis” (Mann–Whitney U test for independent samples)



Примечание. СПО – средний уровень полноты ответа на вопрос («средний уровень правильности ответов»).

которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов».

Вопрос № 2 заключался в выборе факторов риска развития ХОБЛ. Полностью верный ответ указали 88,0% врачей, выбрав вариант «все перечисленное», который подразумевал: табакокурение (активное и пассивное), наследственная недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина, воздействие профессиональных раздражителей и промышленных поллютантов (пыль, пары кислот и щелочей, NO_2), загрязнение воздуха бытовых помещений продуктами горения различных видов топлива. В целом СПО_{вр} за счет частично верных ответов достиг 94,2%; табакокурение (активное и пассивное) выбрано единственным (неполным) ответом в 10,5% случаев, наследственная недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина – 1,7%, воздействие профессиональных раздражителей и промышленных поллютантов (пыль, пары кислот и щелочей, NO_2) – 7,4%, загрязнение воздуха бытовых помещений продуктами горения различных видов топлива – 5,5%. Затруднились ответить 0,2% респондентов.

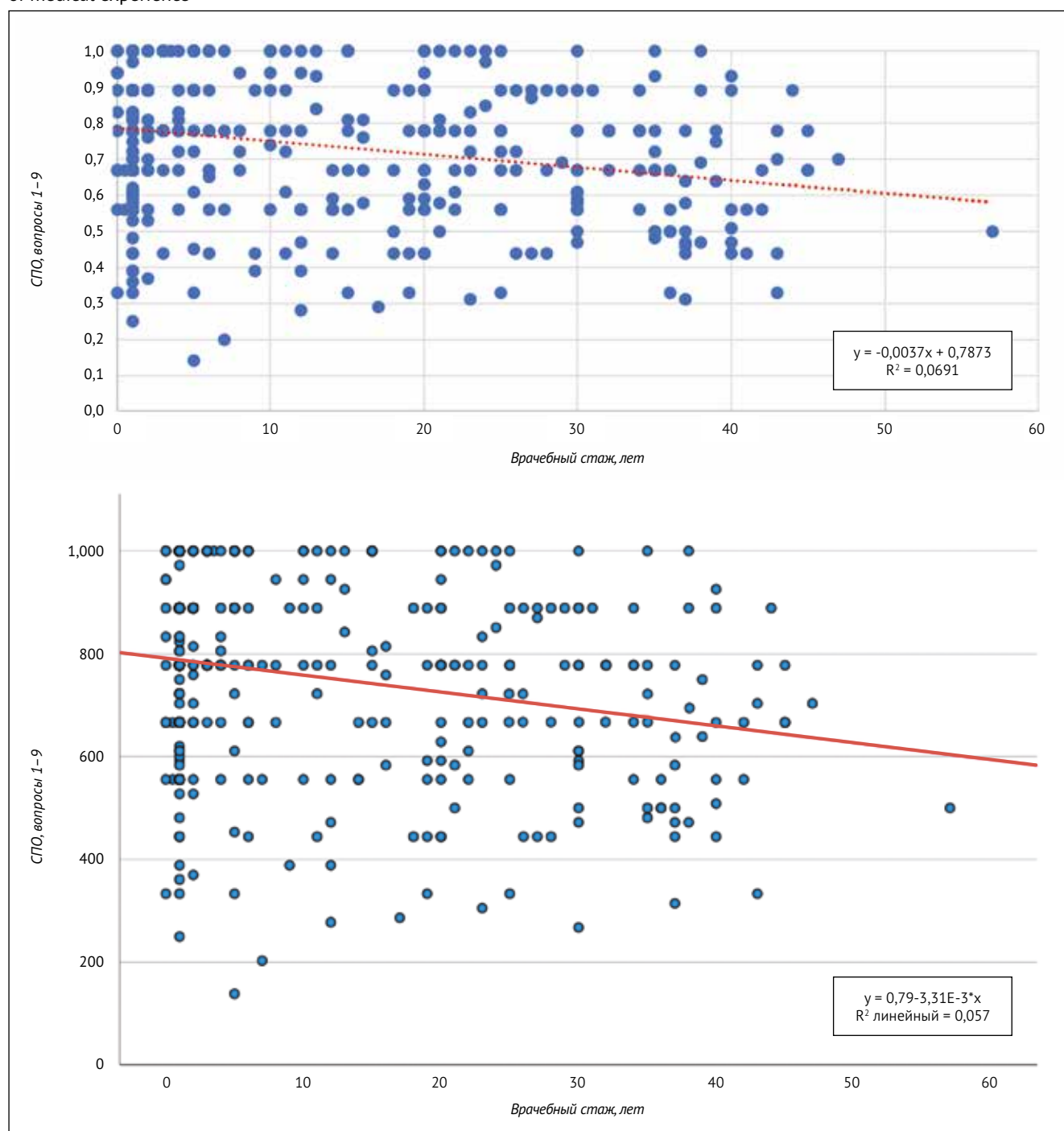
Среди студентов дали верный ответ 88,8%, в целом СПО_{ст} составил 92,0%; отдельные (неполные) ответы были представлены следующими вариантами: в 10,0% случаев было указано табакокурение, в 1,0% – наследственная недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина, в 2,3% – воздействие профессиональных раздражителей и промышленных поллютантов и в 0,3% – загрязнение воздуха бытовых помещений продуктами горения различных видов топлива.

Значимых различий между уровнем ответов врачей и студентов не выявлено ($p_{\text{вр-ст}} = 0,996$).

Вопрос № 3 предлагал определить ключевое патогенетическое звено ХОБЛ. Успешно справились с заданием 67,5% врачей и 76,1% студентов, указав воспаление дыхательных путей и деструкцию легочной паренхимы (СПО_{вр} 69,5%, СПО_{ст} 76,7%, $p_{\text{вр-ст}} = 0,010$). В остальных случаях врачи выбрали: гиперреактивность бронхов – 10,1%, избыточная продукция слизи (мокроты) на действие патологических агентов – 18,1%, аллергизация организма – 1,1%, нарушение тонуса бронхиальной мускулатуры – 7,4%, затруднились ответить 0,8%. Студенты также указали некорректные варианты: гиперреактивность бронхов – 5,9%, избыточная продукция слизи (мокроты) на действие патологических агентов – 11,5%, аллергизация организма – 2,3%, нарушение тонуса бронхиальной мускулатуры – 5,6%, затруднились ответить 1,0%.

В вопросе № 4 необходимо было указать признак, который позволяет заподозрить диагноз ХОБЛ. Большинство врачей (89,9%) и студентов (84,9%) успешно справились с заданием, указав вариант ответа «любой из вышеперечисленных», который подразумевал следующие признаки: одышка, хронический кашель и хроническое отхождение мокроты. В целом СПО_{вр} составил 93,7% за счет частично верных ответов: врачи указали одышку в 7,2% случаев, хронический кашель – 2,3%, хроническое отхождение мокроты – 2,1%, затруднились ответить 0,4%. СПО_{ст} за счет частично верных ответов составил 90,0%: одышка была указана студентами в 8,0% случаев, хронический

● **Рисунок 3.** График регрессионной функции зависимости уровня правильности ответов (СПО) от врачебного стажа
 ● **Figure 3.** Graph of the regression function showing the relationship between response accuracy levels (LCA) and years of medical experience



Примечание. СПО – средний уровень полноты ответа на вопрос («средний уровень правильности ответов»).

кашель – 4,0%, хроническое отхождение мокроты – 3,3%, затруднились ответить 0,3%.

При сравнении ответов врачей и студентов были выявлены значимые различия ($p_{\text{вр-ст}} = 0,023$).

В вопросе № 5 предлагалось выбрать инструментально-лабораторные маркеры, позволяющие диагностировать ХОБЛ. Верно указали вариант «снижение соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,70» 82,8% врачей и 67,1% студентов. «Снижение ОФВ1, повышение СОЭ, специфические изменения на R⁰ -ОГК» выбрали 11,6% врачей и 17,3% студентов;

«повышение ОФВ1, нормальная ЖЕЛ, снижение IgE, нейтрофилез, специфические изменения на R⁰ ОГК (рентгенография органов грудной клетки)» – 2,3% врачей и 9,0% студентов; «снижение ЖЕЛ, нормальный ОФВ1, повышение IgE» – 2,3% врачей и 3,5% студентов. Затруднились дать ответ 1,0% врачей и 2,8% студентов.

При сравнительном анализе врачей и студентов были выявлены значимые различия ($p_{\text{вр-ст}} < 0,001$).

В вопросе № 6 следовало указать, каким исследованием необходимо подтвердить диагноз ХОБЛ. Таким

исследованием является спирометрия, и этому варианту ответов соответствуют анкеты 84,5% врачей и 82,5% студентов, в целом СПО_{вр} достиг 87,9%, а СПО_{ст} – 83,3% ($p_{\text{вр-ст}} > 0,05$). Остальные ответы распределились следующим образом: бронхоскопия – 3,8 и 8,5%, бронхография – 1,3 и 2,5%, рентгенография ОГК – 9,5 и 5,7%, компьютерная томография – 3,8 и 2,0% врачей и студентов соответственно, затруднились дать верный ответ 0,4% врачей.

Вопрос № 7 заключался в указании существующих степеней тяжести нарушения бронхиальной проходимости при ХОБЛ. Правильно выбрали вариант «легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая» 77,5% врачей и 67,8% студентов.

В ходе проведения сравнительного анализа ответов врачей и студентов выявлены статистически значимые различия ($p_{\text{вр-ст}} = 0,001$).

Вопрос № 8 был посвящен показателям, которые свидетельствуют о выраженности клинической симптоматики ХОБЛ. Дали корректный ответ, указав «показатели CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2 », 30,7% врачей и 27,2% студентов. В целом СПО_{вр} составил 31,5%, СПО_{ст} – 27,7%. «Лейкоцитоз в анализе крови, SpO₂ < 95%» выбрали 8,2 и 4,5%; «СО₂ > 15 мм/ч, ОФВ₁ < 70%» – 4,2 и 3,3%, затруднились ответить 2,1 и 2,3% врачей и студентов соответственно. Большинство респондентов выбрали некорректный вариант «ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%, ОФВ₁ < 50%» (57,5% врачей и 64,7% студентов).

Различий в уровне правильных ответов между врачами и студентами не обнаружено ($p_{\text{вр-ст}} = 0,213$).

В вопросе № 9 предлагалось выбрать подходящее утверждение относительно лечения/контроля ХОБЛ. С заданием успешно справились 54,3% врачей и 38,4% студентов, указав, что противогриппозная вакцинация снижает смертность больных ХОБЛ. В целом СПО_{вр} достиг 56,3% за счет частично правильных ответов, а СПО_{ст} составил 39,0%. Среди некорректных вариантов лидировало утверждение, что монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами обладает не меньшей эффективностью, чем комбинация ИГКС + ДДБА (ингаляционные глюкокортикостероиды + длительнодействующие β_2 -агонисты), именно такой ответ дали 24,9% врачей и 28,6% студентов. Посчитали, что ингибитор фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) применяется при непереносимости м-холинолитиков при нетяжелой ХОБЛ 8,5 и 18,2%; длительную монотерапию пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) выбрали 6,3 и 11,8%; затруднились дать ответ 7,6 и 5,4% врачей и старшекурсников соответственно.

Анализ уровня корректных ответов показал значимые различия ($p_{\text{вр-ст}} < 0,001$).

Сводные данные по уровням верных ответов на 1–9-е вопросы анкеты приведены в *таблице*.

Последние 2 вопроса анкеты (№ 20, 21) оценивали отношение врачей и студентов к иммунопрофилактике гриппа (вопрос № 20) и пневмококковой инфекции (вопрос № 21) на фоне ХОБЛ. В итоге вакцинацию против гриппа больным ХОБЛ порекомендовали 96,1% врачей и 99,2% студентов ($p_{\text{вр-ст}} > 0,05$); против пневмококка – 94% врачей и 99,5% опрошенных старшекурсников ($p_{\text{вр-ст}} > 0,05$).

● **Таблица.** Итоговые данные по уровням верных ответов на вопросы 1–9

● **Table.** Summary data on the levels of correct answers to issues 1–9

Вопрос	Студенты		Врачи		Р _{вр-ст}
	СПО общ.	Δ СПО по центрам	СПО общ.	Δ СПО по центрам	
1	0,592	0,4–0,855	0,616	0,315–0,96	0,476
2	0,920	0,321–1	0,942	0,881–1	0,996
3	0,767	0,770–0,979	0,695	0,574–0,957	0,010
4	0,900	0,542–0,942	0,937	0,891–1	0,023
5	0,682	0,55–0,925	0,836	0,698–1	<0,001
6	0,833	0,3–0,969	0,879	0,763–0,947	0,252
7	0,680	0–0,876	0,775	0,5–1	0,001
8	0,277	0–0,680	0,315	0,052–0,692	0,213
9	0,390	0,052–0,739	0,563	0,347–0,857	<0,001

Примечание. СПО – средний уровень полноты ответа на вопрос («средний уровень правильности ответов»).

ОБСУЖДЕНИЕ

В вопросе № 1 большинство респондентов в обеих группах (61,6% врачей и 59,2% студентов) дали корректное определение ХОБЛ, которое соответствовало актуальным на момент анкетирования клиническим рекомендациям РФ, GOLD [7, 8], однако определение ХОБЛ согласно обновленным рекомендациям GOLD от 2024 г. несколько изменилось. Теперь эксперты GOLD определяют его как гетерогенное заболевание легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты и/или обострениями) из-за аномалий дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают стойкую, часто прогрессирующую обструкцию воздушного потока [1, 9].

При этом 38,4% врачей и 40,8% студентов выбрали иное определение, не соответствовавшее клиническим рекомендациям. Наиболее частым некорректным вариантом был «Хроническое медленно прогрессирующее интерстициальное заболевание легких, характеризующееся необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией». Такой ответ указала четверть респондентов (25,3% врачей и 25,9% студентов), несмотря на то, что ХОБЛ не относится к интерстициальным заболеваниям.

На вопрос № 2 о факторах риска развития ХОБЛ корректный ответ дало подавляющее большинство респондентов, практически в равных пропорциях в обеих группах (88,0% врачей и 88,8% студентов). Согласно клиническим рекомендациям, в развитии данного заболевания играют роль как экзогенные, так и эндогенные факторы. Ведущим фактором является активное курение, однако в определенных случаях существенное воздействие приходится на пассивное курение, сжигание биомасс и различные токсичные вещества в воздухе [7, 8]. Экзогенные факторы вызывают повреждение органов дыхательной

системы и воспаление дыхательных путей, особенно нижних, что является пусковым механизмом заболевания. Эндогенные факторы разнообразны и включают в себя как сопутствующие состояния и заболевания (бронхиальная гиперреактивность, бронхиальная астма (БА)), перенесенные ранее инфекции дыхательной системы, так и различные генетические особенности. Наиболее изученным из них является врожденный дефицит альфа 1-антитрипсина (A1AT) по причине мутаций в гене SERPINA1 [10].

Фермент A1AT является ингибитором протеаз, и в условиях его дефицита эластические волокна и другие структуры нижних отделов дыхательных путей подвергаются деструкции, что приводит к потере эластичности легочной ткани, развитию обструктивных нарушений и эмфиземы. При этом фактор курения дополнительно усиливает миграцию нейтрофилов в дыхательные пути и секрецию ими протеаз. Несмотря на относительно редкую распространенность дефицита этого фермента, европейские рекомендации призывают обследовать на него всех больных с ХОБЛ, независимо от возраста и тяжести состояния. Согласно европейским исследованиям и рекомендациям GOLD 2024, распространенность дефицита A1AT в европейских популяциях в среднем составляет 0,12% среди пациентов с ХОБЛ. В Российской Федерации не проводилось масштабных исследований, изучавших распространенность дефицита данного фермента, однако по результатам небольших исследований он находится в пределах 1–5% [1, 7, 11].

Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ разнообразны, сложны и недостаточно исследованы. При этом следует заметить, что эндогенным факторам придается менее значимая роль, чем экзогенным.

Значительно меньшее количество респондентов успешно справились с вопросом № 3. Только 67,5% врачей и 76,1% студентов корректно указали ключевое звено патогенеза ХОБЛ, которое заключается в развитии воспалительного процесса в дыхательных путях под воздействием различных факторов с дальнейшей обструкцией и ограничением воздушного потока. Второй ключевой частью патогенеза заболевания является развитие легочной гиперинфляции с дальнейшей деструкцией легочной ткани [12].

К сожалению, значительная часть респондентов (32,5% врачей, 23,9% студентов) указала некорректные варианты ответов, которые, в первую очередь, являются звеньями патогенеза бронхиальной астмы, а не ХОБЛ (гиперреактивность бронхов, избыточная продукция слизи (мокроты) на действие патологических агентов, аллергия организма, нарушение тонуса бронхиальной мускулатуры). Это может свидетельствовать о том, что специалисты недостаточно четко понимают патогенез обоих заболеваний и дифференцируют их.

На вопрос о симптоматике в вопросе № 4 практически все респонденты (89,9% врачей и 84,9% студентов) отметили все признаки, позволяющие предположить ХОБЛ у пациента, однако некоторые выбрали лишь некоторые из трех симптомов, определяющих клинику этого заболевания: одышка, хронический кашель и хроническое отхождение мокроты.

Хронический кашель, продуктивный или непродуктивный, обычно служит первым симптомом ХОБЛ, однако пациенты часто не воспринимают его всерьез. Основной причиной жалоб является одышка при физической нагрузке, которая может быть измерена с помощью специального опросника mMRC. Еще одним признаком ХОБЛ является скудная вязкая мокрота при кашле, ее регулярное выделение на протяжении 3 мес. в течение 2 последовательных лет может свидетельствовать о развитии хронического бронхита.

Следующие два вопроса (№ 5, 6) относились к теме инструментально-лабораторной диагностики ХОБЛ. В вопросе № 5 требовалось определить маркеры для диагностики (соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$), с чем успешно справились 82,8% врачей и 67,1% студентов, а в вопросе № 6 – исследование для подтверждения диагноза (спирометрия), которое корректно указали 84,5% врачей и 82,5% студентов.

Основным методом диагностики ХОБЛ является спирометрия, в которой производится оценка соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (модифицированный индекс Тиффно), свидетельствующее об экспираторном ограничении воздушного потока. При выявлении соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ отечественные клинические рекомендации и рекомендации GOLD рекомендуют проведение бронходилатационного теста, спирометрическим критерием бронхиальной обструкции является сохранение соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$. При диапазоне индекса в пределах 0,6–0,8 рекомендуется проведение повторной спирометрии [7, 9, 13].

Выбранные частью респондентов другие варианты ответов (рентгенография ОГК, бронхоскопия, бронхография, компьютерная томография) не относятся к диагностическим критериям ХОБЛ и не используются для подтверждения диагноза, поскольку не позволяют установить степень бронхиальной обструкции и ее обратимость.

С указанием в вопросе № 7 существующих степеней тяжести нарушения бронхиальной проходимости при ХОБЛ справились только 77,5% врачей и 67,8% студентов. Тяжесть нарушения проходимости бронхов соответствует степеням тяжести бронхиальной обструкции по данным спирометрии. Соответственно, выделяют легкую, среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую степени бронхиальной обструкции [7].

В 2011 г. эксперты GOLD предложили классификацию ХОБЛ с использованием интегральной оценки тяжести заболевания, где учитывалась степень бронхиальной обструкции и клинические данные по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и тесту CAT (COPD Assessment Test). Данная классификация была актуальна на момент исследования ASCO-III. Однако в 2023 г. классификация ХОБЛ по GOLD претерпела изменения, и тяжесть бронхиальной обструкции была исключена из системы оценки, поскольку она не обладала достаточной точностью. В настоящее время оценка тяжести ХОБЛ производится на основании mMRC, CAT и обострений заболевания. Еще одним изменением в рекомендациях GOLD 2023 стало объединение групп пациентов C и D в единую группу E,

которая включает пациентов с 2 и более умеренными или одним и более обострением с госпитализацией за последний год, не учитывая результаты mMRC и CAT [14].

С вопросом № 8 о показателях выраженной клинической симптоматики ХОБЛ справились только 30,7% врачей и 27,2% студентов, что свидетельствует о низком уровне знаний по данному вопросу. Для оценки симптоматики используют шкалы mMRC и CAT, при этом симптоматика считается выраженной при показателях CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2 .

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, выраженность одышки рекомендуется оценивать с помощью шкалы mMRC, по которой пациент выбирает утверждение, соответствующее тяжести его одышки при выполнении физической нагрузки (степени тяжести 0–4). Для комплексной оценки симптомов ХОБЛ рекомендуется использовать шкалу CAT, которая более полно отражает влияние заболевания на повседневную жизнь пациента и его самочувствие. Шкала CAT включает 8 вопросов, описывающих возможную симптоматику ХОБЛ. За каждый ответ можно получить от 1 до 5 баллов [9].

Значимость шкал mMRC и CAT выросла после того, как эксперты GOLD в 2023 г. изменили подход к классификации ХОБЛ и исключили из системы оценивания тяжести заболевания выраженность бронхиальной обструкции по данным спирометрии. Актуальные в настоящий момент рекомендации GOLD рекомендуют оценивать тяжесть ХОБЛ на основании mMRC, CAT и частоты/выраженности обострений [1, 14].

В вопросе № 9 только половина врачей (54,3%) и менее половины студентов (38,4%) смогли указать корректное из предложенных утверждений («Противогриппозная вакцинация снижает смертность больных ХОБЛ»), соответствующее данным о снижении риска пневмонии, госпитализации и смерти у лиц старше 65 лет на 60–68% благодаря иммунопрофилактике [7]. Это свидетельствует о низком уровне знаний в этой области, несмотря на то, что в вопросах № 20, 21 практически все врачи и студенты порекомендовали проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции пациентам с ХОБЛ в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [15].

Также в ряде исследований было выявлено, что проведение вакцинации от гриппа снижает частоту госпитализаций пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда и сердечно-сосудистые события, не требующие госпитализации [16–18].

Помимо вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции экспертами GOLD 2024 рекомендуется проведение иммунопрофилактики пациентам с ХОБЛ от респираторно-синцитиального вируса, COVID-19, опоясывающего лишая, а также вакцинацию от коклюша, дифтерии и столбняка вакциной Tdap (DTaP/dTPa) [1], российским аналогом которой является вакцина АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина).

Два некорректных варианта ответов в 9-м вопросе касались возможности ГКС в качестве монотерапии (ИГКС и пероральные ГКС). Назначение ИГКС в качестве монотерапии ХОБЛ (24,9% врачей и 28,6% студентов) не только

уступает в эффективности комбинации ИГКС + ДДБА, но и является нерациональным выбором. Назначение ИГКС имеет основной целью снижение частоты обострений ХОБЛ, данная группа препаратов применяется только в составе комбинации с бронходилататорами, и в качестве монотерапии не оказывает влияния на долгосрочное снижение ОФВ1 и смертности у пациентов с ХОБЛ. По данным экспертов GOLD, длительный прием ИГКС несет риск возникновения серьезных нежелательных реакций, а безопасность их длительного назначения (более 3 лет) недостаточно изучена. Также выявлена прямая взаимосвязь между количеством эозинофилов в крови и эффектами ИГКС; при количестве эозинофилов в крови <100 клеток/мкл эффект от приема ИГКС практически отсутствует. Напротив, при количестве эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл вероятность получения пользы будет наибольшей [7, 8].

Также отечественные клинические рекомендации по ХОБЛ и рекомендации GOLD рекомендуют избегать длительного назначения пероральных ГКС в качестве монотерапии. Высокие дозы пероральных ГКС (равные ≥ 30 мг перорального преднизолона в сутки) улучшают легочную функцию в ближайшей перспективе и допустимы при экстренном лечении обострений ХОБЛ [7], однако данную группу препаратов не следует использовать для длительного ежедневного применения из-за отсутствия пользы и высокого риска системных осложнений. Наиболее значимым из осложнений, применительно к ХОБЛ, является стероидная миопатия, проявляющаяся мышечной слабостью, снижением физической активности и дыхательной недостаточностью, что ухудшает состояние пациентов. Риск развития стероидной миопатии возникает при дозах, равных >10 мг перорального преднизолона в сут. в течение 4 и более нед., однако при более высоких дозах возможно развитие данной нежелательной реакции и в более ранние сроки. Несмотря на то что обычно стероидная миопатия развивается при пероральном и внутривенном путях введения ГКС, существует возможность ее возникновения и при применении ИГКС [19, 20].

Выбор назначения ингибитора фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта) при непереносимости м-холинолитиков при нетяжелой ХОБЛ также является нерациональным. Рофлуиласт уменьшает воспаление через ингибирование фермента фосфодиэстеразы-4 и повышение внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата. Отечественные клинические рекомендации рекомендуют назначение данного ЛП при ОФВ $< 50\%$ от должного, пациентам с хроническим бронхитом и частыми обострениями (≥ 2 в год), но не для уменьшения симптомов ХОБЛ, поскольку влияние приема рофлумиласта на качество жизни пациента и симптомы выражено слабо [9]. Тем не менее, при тяжелом течении ХОБЛ он способен снижать риск тяжелых обострений, выступая синергистом для других ЛП в комбинации (ИГКС и бронхолитиков) [21].

Еще одной причиной нерациональности назначения ингибитора фосфодиэстеразы-4 в данном случае является возможность развития значимых нежелательных эффектов, которые наиболее часто проявляются диареей,

тошнотой, снижением аппетита, болями в животе, нарушениями сна и головной болью, отмечается также необъяснимая потеря веса в среднем на 2 кг. Для побочных эффектов рофлумиласта характерно появление на ранних стадиях лечения, обратимость и уменьшение со временем при продолжении лечения [1].

ВЫВОДЫ

В ходе исследования ASCO-III выявлен недостаточно высокий уровень знаний врачей терапевтического профиля и студентов старших курсов медицинских вузов в рамках раздела «Этиопатогенез и диагностика», в среднем составивший 73,5% у врачей и 68,0% у студентов. В ходе сравнения 2 групп респондентов в рамках данного раздела были обнаружены значимые различия ($p_{\text{в-ст}} < 0,001$).

Выявлено корреляционное значимое слабое отрицательное влияние стажа работы на уровень ответов врачей по данному разделу ($p < 0,001$).

Эти выводы, по мнению авторов, могут указывать на необходимость оптимизации программ повышения квалификации медицинских специалистов, позволяющих своевременно представить актуальную информацию из надежных источников, что одинаково важно как для начинающих, так и для опытных специалистов. Повышение же уровня знаний специалистов будет напрямую влиять на улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам с ХОБЛ.



Поступила / Received 20.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2025
Принята в печать / Accepted 11.02.2025

Список литературы / References

- Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir Med*. 2024;12(1):15–16. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00461-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00461-7).
- Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD*. 2005;2(2):277–283. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17136954/>.
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
- Бонцевич РА, Щуровская КВ, Покровская ТГ, Гончарова НЮ, Батищева ГА, Барышева ВО и др. Оценка базовых знаний в вопросах ХОБЛ у студентов старших курсов – финальные результаты исследования ASCO. *Фарматека*. 2018;8:72–78. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.72-78>.
- Bontsevich RA, Shchurovskaya KV, Pokrovskaya TG, Goncharova NYu, Batisheva GA, Barysheva VO et al. Estimation of basic knowledge of COPD issues in graduate students – final results of ASCO study. *Farmateka*. 2018;8:72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.72-78>.
- Бонцевич РА, Шершнева АС, Вовк ЯР, Филинченко ТС, Прозорова ГГ, Кириченко АА и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: оценка знаний врачей терапевтического профиля. Итоги исследования ASCO-II. *Врач*. 2020;31(7):68–74. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-13>.
- Bontsevich RA, Shersheva AS, Vovk YR, Filinichenko TS, Prozorova GG, Kirichenko AA et al. Chronic obstructive pulmonary disease: assessment of the knowledge of therapeutic doctors. The results of the ASCO-II study. *Vrach*. 2020;31(7):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-13>.
- Bontsevich RA, Adonina AV, Vovk YR, Batisheva GA, Cherenkova OV, Ketova GG et al. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Razi Inst*. 2022;77(1):439–447. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356613.1882>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2018. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/archive>.
- Singh D, Agustí A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>.
- Авдеев СН, Айсанов ЗР, Ардашева ТВ, Белевский АС, Демко ИВ, Зайцев АА и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf.
- Карчевская НА, Белевский АС. Дефицит α1-антитрипсина. *Пульмонология*. 2024;34(2):225–229. <https://doi.org/10.18093/08690189-2024-34-2-225-229>.
- Karchevskaya NA, Belevskiy AS. α1-Antitrypsin deficiency. *Pulmonologiya*. 2024;34(2):225–229. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/08690189-2024-34-2-225-229>.
- Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblezek V, Lange P, Mahadeva R et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α₁-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700610. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>.
- Guo P, Li R, Piao TH, Wang CL, Wu XL, Cai HY. Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1565–1575. <https://doi.org/10.2147/COPD.S366126>.
- Каменева МЮ, Черняк АВ, Айсанов ЗР, Перельман ЮМ, Приходько АГ, Чушкин МИ и др. *Спирометрия*. 2023. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1.
- Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>.
- Чучалин АГ, Брикко НИ, Авдеев СН, Белевский АС, Биличенко ТН, Демко ИВ и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19–34. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>.
- Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, Belevskiy AS, Bilichenko TN, Demko IV et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>.
- Бойцов СА, Лукьянов ММ, Платонова ЕВ, Горбунов ВМ, Романчук СВ, Назарова ОА и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):703–710. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>.
- Boytsov SA, Loukianov MM, Platonova EV, Gorbunov VM, Romanchuk SV, Nazarova OA et al. Efficiency of influenza vaccination in patients with circulatory system diseases under dispensary observation in outpatient clinics: prospective follow-up monitoring data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):703–710. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>.
- Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs in Biomed*. 2013;111(2):507–511. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.05.006>.
- Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):601–610. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70233-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70233-6).
- Surmachevska N, Tiwari V. *Corticosteroid Induced Myopathy*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491663/>.
- Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):41–44. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.025>.
- Максимов МЛ, Бонцевич РА, Шикалева АА. Терапия обострений хронической обструктивной болезни легких. *Терапевт*. 2024;(12):46–55. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2412-06>.
- Maksimov ML, Bontsevich RA, Shikaleva AA. Treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Therapist*. 2024;(12):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.33920/MED-12-2412-06>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Р.А. Бонцевич

Концепция статьи – Р.А. Бонцевич, Г.А. Батищева, Г.И. Завиткевич, В.А. Невзорова, О.В. Цыганкова, Г.Г. Кетова, И.М. Мартыненко, И.Ф. Кроткова, Е.Ю. Эбзеева, Г.М. Биккинина, М.Л. Максимов

Написание текста – Г.И. Завиткевич, Р.А. Бонцевич, И.Х. Суванов, О.В. Цыганкова

Сбор и обработка материала – Р.А. Бонцевич, Г.А. Батищева, В.А. Невзорова, О.В. Цыганкова, Г.Г. Кетова, И.М. Мартыненко, И.Ф. Кроткова, Е.Ю. Эбзеева, Г.М. Биккинина, Е.А. Шабанов, Г.Г. Прозорова, У.М. Тилекеева, О.Г. Компаниец, Е.Н. Бочанова, Е.В. Лучинина

Обзор литературы – Г.И. Завиткевич, И.Х. Суванов, Г.А. Батищева, И.М. Мартыненко

Анализ материала – Г.И. Завиткевич, Р.А. Бонцевич, М.Л. Максимов, В.А. Невзорова, О.В. Цыганкова, Г.А. Батищева

Статистическая обработка – Р.А. Бонцевич, Г.И. Завиткевич, М.Л. Максимов

Редактирование – Р.А. Бонцевич, Г.И. Завиткевич, Г.А. Батищева, О.В. Цыганкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Р.А. Бонцевич

Contribution of authors:

Concept of the article – Roman A. Bontsevich, Galina A. Batishcheva, Georgy I. Zavitkevich, Vera A. Nevzorova, Oksana V. Tsygankova, Galina G. Ketova, Irina M. Martynenko, Irina F. Krotkova, Elizaveta Yu. Ebzeeva, Guzel M. Bikkinina, Maxim L. Maximov

Study concept and design – Roman A. Bontsevich

Text development – Georgy I. Zavitkevich, Roman A. Bontsevich, Ibrokhimjon K. Suvanov, Oksana V. Tsygankova

Collection and processing of material – Roman A. Bontsevich, Galina A. Batishcheva, Vera A. Nevzorova, Oksana V. Tsygankova, Galina G. Ketova, Irina M. Martynenko, Irina F. Krotkova, Elizaveta Yu. Ebzeeva, Guzel M. Bikkinina, Evgeniy A. Shabanov, Galina G. Prozorova, Ulankul M. Tilekeeva, Olga G. Kompaniets, Elena N. Bochanova, Elena V. Luchinina

Literature review – Georgy I. Zavitkevich, Ibrokhimjon K. Suvanov, Galina A. Batishcheva, Irina M. Martynenko

Material analysis – Georgy I. Zavitkevich, Roman A. Bontsevich, Maxim L. Maximov, Vera A. Nevzorova, Oksana V. Tsygankova, Galina A. Batishcheva

Statistical processing – Roman A. Bontsevich, Georgy I. Zavitkevich, Maxim L. Maximov

Editing – Roman A. Bontsevich, Georgy I. Zavitkevich, Galina A. Batishcheva, Oksana V. Tsygankova

Approval of the final version of the article – Roman A. Bontsevich

Информация об авторах:

Бонцевич Роман Александрович, к.м.н., доцент, 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, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>; bontsevich@bsu.edu.ru

Завиткевич Георгий Ильич, студент Медицинского института, стажер-исследователь Медицинского научно-образовательного центра, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-5439-5342>; mr.zavitkevich@mail.ru

Батищева Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>; bat13@mail.ru

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>; nevzorova@inbox.ru

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>; oksana_c.nsk@mail.ru

Кетова Галина Григорьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-4678-6841>; galina_ketova@mail.ru

Мартыненко Ирина Михайловна, к.м.н., доцент, Институт терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5181-0279>; irina.martynenko11@mail.ru

Кроткова Ирина Федоровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9597-1648>; KROTIRA@mail.ru

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>; veta-veta67@mail.ru

Биккинина Гузель Минираисовна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0116-5128>; bikkinina.ru@mail.ru

Суванов Иброхимжон Хаёт угли, студент Медицинского института, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0002-7232-7785>; ibosh3434@gmail.com

Шабанов Евгений Александрович, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней факультета последилового образования, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д.3; <https://orcid.org/0000-0002-2460-6467>; dr.ev-geniy85@mail.ru

Прозорова Галина Гаральдовна, д.м.н., профессор кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного образования, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0001-8675-1590>; prozorovagg@gmail.com

Тилекеева Улангуль Муктаровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия; 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92; <https://orcid.org/0000-0002-8407-8248>; ulangul@mail.ru
Компаниец Ольга Геннадьевна, к.м.н., главный клинический фармаколог г. Краснодара, доцент кафедры терапии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9449-9241>; olga-kompaniets1@yandex.ru

Бочанова Елена Николаевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4371-2342>; bochanova@list.ru

Лучинина Елена Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; Саратов, Россия; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>; ELuchinina@gmail.com

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии Института фармации и медицинской химии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>; maksim_maksimov@mail.ru

Information about the authors:

Roman A. Bontsevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Mari State University; 1, Lenin St., Yoshkar-Ola, Mari El Republic, 424000, Russia; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>; bontsevich@bsu.edu.ru

Georgy I. Zavitkevich, Student of the Medical Institute, Researcher of the Medical Scientific and Educational Center, Mari State University; 1, Lenin St., Yoshkar-Ola, Mari El Republic, 424000, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-5439-5342>; mr.zavitkevich@mail.ru

Galina A. Batishcheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>; bat13@mail.ru

Vera A. Nevzorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostic, Pacific State Medical University; 2, Ostrikov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>; nevzorova@inbox

Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Emergency Medicine with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Doctors, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>; oksana_c.nsk@mail.ru

Galina G. Ketova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4678-6841>; galina_ketova@mail.ru

Irina M. Martynenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; 2, Ostrikov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5181-0279>; irina.martynenko11@mail.ru

Irina F. Krotkova, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of Therapy Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9597-1648>; KROTIRA@mail.ru

Elizaveta Yu. Ebzeeva, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of Therapy Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>; veta-veta67@mail.ru

Guzel M. Bikkinina, Dr. Sci. (Med.), Professor, The Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0116-5128>; bikkinina.ru@mail.ru

Ibrokhimjon K. Suvanov, Student of the Medical Institute, Mari State University; 1, Lenin St., Yoshkar-Ola, Mari El Republic, 424000, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-7232-7785>; ibosh3434@gmail.com

Evgeniy A. Shabanov, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of Internal Medicine Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University; 3, Marx St., Kursk, 305041, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2460-6467>; dr.ev-geniy85@mail.ru

Galina G. Prozorova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapeutic Disciplines of the Institute of Additional Education, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8675-1590>; prozorovagg@gmail.com

Ulankul M. Tilekeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor Head of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, Kyrgyz State Medical Academy; 92, Akhunbaev St., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic; <https://orcid.org/0000-0002-8407-8248>; ulangul@mail.ru

Olga G. Kompaniets, Cand. Sci. (Med.), Chief Clinical Pharmacologist of Krasnodar City, Associated Professor of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9449-9241>; olga-kompaniets1@yandex.ru

Elena N. Bochanova, Dr. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4371-2342>; bochanova@list.ru

Elena V. Luchinina, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>; ELuchinina@gmail.com

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Professor of the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Dean of the Faculty of Preventive Medicine and Health Care Organization, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>; maksim_maksimov@mail.ru

Клинические наблюдения пожилых пациенток с одышкой в отдаленный постковидный период

В.А. Сергеева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>, viktoriasergeeva@mail.ru

И.В. Чельшева², dkbsar-2@yandex.ru

М.А. Кутина², dkbsar-2@yandex.ru

Ф.И. Джамалудинова¹, <https://orcid.org/0009-0006-9693-8002>, dzhamaludinova_1995@mail.ru

Е.В. Липчанская¹, <https://orcid.org/0009-0004-2101-0010>, lizaveto4ka.989898@gmail.com

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов; 410004, Россия, Саратов, 1-й Станционный проезд, д. 7а

Резюме

Одышка у пожилых пациентов является одним из наиболее распространенных симптомов в клинической практике, трактование которого требует тщательного диагностического поиска и исключения целого ряда патологических состояний и заболеваний. Многие пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, длительное время после выписки из стационара или окончания амбулаторного курса терапии продолжали отмечать целый ряд клинических проявлений, которые впоследствии стали называть постковидным синдромом. Отдельное внимание заслуживают пациенты, у которых отмечалось тяжелое течение COVID-19 с повреждением легочной ткани. Как показывают клинические наблюдения, даже спустя несколько лет после перенесенной новой коронавирусной инфекции патологические изменения в легких у них могут сохраняться, а иногда и прогрессировать, что сопровождается респираторными симптомами, наиболее распространенным из которых является одышка. С учетом разнообразия патогенетических механизмов SARS-CoV-2 патологические изменения в легких могут иметь различный механизм и характер (условно фиброзные и нефиброзные), на развитие которых влияет совокупность экзогенных и эндогенных факторов пациента. В статье приводятся клинические наблюдения пациенток с одышкой в отдаленный постковидный период, перенесших COVID-19 в тяжелой форме с разными механизмами повреждения легочной ткани. Проводится анализ совокупности факторов потенциального риска сохранения и дальнейшего прогрессирования постковидных легочных изменений у представленных пациенток, идет их сопоставление с наиболее актуальными научными и клиническими данными мировой литературы. Дальнейшее накопление информации по обсуждаемой проблеме может помочь в разработке диагностических и терапевтических алгоритмов ведения пациентов с постковидными легочными повреждениями, что позволит улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность.

Ключевые слова: одышка, постковидный период, венозный тромбоз, постковидный легочный фиброз, сохраненное соотношение с нарушенной спирометрией (PRISm)

Для цитирования: Сергеева ВА, Чельшева ИВ, Кутина МА, Джамалудинова ФИ, Липчанская ЕВ. Клинические наблюдения пожилых пациенток с одышкой в отдаленный постковидный период. *Медицинский совет*. 2025;19(9):80–90. <https://doi.org/10.21518/ms2025-039>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observations of elderly patients with dyspnea in the late post-COVID-19 period

Viktoriya A. Sergeeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>, viktoriasergeeva@mail.ru

Irina V. Chelysheva², dkbsar-2@yandex.ru

Marina A. Kutina², dkbsar-2@yandex.ru

Fatima I. Dzhamaludinova¹, <https://orcid.org/0009-0006-9693-8002>, dzhamaludinova_1995@mail.ru

Elizaveta V. Lipchanskaya¹, <https://orcid.org/0009-0004-2101-0010>, lizaveto4ka.989898@gmail.com

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

² Clinical Hospital "RZD-Medicine" of the City of Saratov; 7a, 1st Stantsionny Proezd, Saratov, 410004, Russia

Abstract

Dyspnea in elderly patients is one of the most common symptoms in clinical practice; its interpretation requires a deep diagnostic search and exclusion of different pathological conditions and diseases. Many patients who had suffered a new coronavirus infection, for a long time after being discharged from the hospital or completing an outpatient course of therapy, continued to notice a number of clinical manifestations, which later became known as Post-COVID-19 syndrome. Patients who had a severe course of COVID-19 with lung tissue damage deserve a special attention. As clinical observations demonstrate that even several years after new coronavirus infection, pathological changes in lungs can persist and sometimes progress, which is accompanied by respiratory symptoms, the most common of which is dyspnea. Taking into account the diversity of pathogenic mechanisms

of SARS-CoV-2, pathological changes in the lung tissue may have a different mechanism and nature (conditionally fibrotic and non-fibrotic), the development of which is influenced by a combination of exogenous and endogenous factors of the patient. The article presents clinical observations of patients with dyspnea in the late post-COVID-19 period with different mechanisms of lung tissue damage, who suffered from severe COVID-19. The article analyzes a set of potential risk factors for the persistence and further progression of post-COVID-19 pulmonary changes in the presented patients, and compares data with the most relevant scientific and clinical information of the world scientific sources. Further accumulation of information on the current problem may help to develop diagnostic and therapeutic algorithms for the management the post-COVID-19 pulmonary injuries, which will improve the quality and duration of life in such patients.

Keywords: dyspnea, post-COVID-19 period, venous thromboembolism, post-COVID-19 lung fibrosis, PRISm

For citation: Sergeeva VA, Chelysheva IV, Kutina MA, Dzhamaludinova FI, Lipchanskaya EV. Clinical observations of elderly patients with dyspnea in the late post-COVID-19 period. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):80–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-039>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на завершение пандемии новой корона-вирусной инфекции, ее отдаленные последствия до сих пор продолжают оставаться предметом изучения клиницистов ввиду сохранения различных симптомов у некоторых перенесших ее пациентов. Клиническая картина COVID-19 отличалась разнообразием клинических проявлений, ведущими из которых были респираторные, связанные с главной мишенью вируса SARS-CoV-2, попадающего в дыхательные пути и связывающегося с альвеолярными клетками II типа легких. Повреждение легочной ткани могло сопровождаться развитием острого диффузного альвеолярного повреждения, по сути острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с явлениями тяжелой дыхательной недостаточности, иногда при этом упоминался термин «вирусная (интерстициальная) пневмония», не единогласно принимающийся разными пульмонологами. Основным рентгенологическим паттерном повреждения легочной ткани при COVID-19 служило «матовое стекло», в тяжести течения процесса учитывался объем повреждения легких [1]. Отличительной особенностью вируса SARS-CoV-2 стало сопутствующее, а иногда и доминирующее в клинической картине поражение сосудистого русла, начиная от эндотелиальной дисфункции на уровне микроциркуляции и заканчивая крупными тромбозами [2]. Пациенты, перенесшие COVID-19 с поражением легочной ткани, даже в постковидный период, определяемый как минимум 12-недельным сроком после перенесенного острого заболевания, нередко отмечали одышку, слабость, утомляемость, динамику массы тела [3]. Одышка, как один из наиболее распространенных симптомов постковидного периода, отмечалась и у лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме, без рентгенологических признаков повреждения легочной ткани [4]. Патофизиологические механизмы одышки широко обсуждались и обсуждаются в различных источниках. Очевидно, что у различных пациентов генез одышки не всегда одинаков и связан с мультиорганным поражением SARS-CoV-2 и разнообразием его патогенетических механизмов. Серьезной ошибкой клиницистов является недостаточное внимание к данному клиническому симптому

и ассоциирование его по умолчанию с частыми коморбидными состояниями пожилого возраста (хронической сердечно-сосудистой патологией, ожирением, обструктивными заболеваниями легких и пр.) или просто старением. Приводятся клинические примеры пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию в тяжелой форме и госпитализированных в клинику терапии с одышкой спустя несколько лет после инфекции.

ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОДЫШКИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Тромбозомболические события и COVID-19

Инфекция COVID-19 ассоциирована с повышенным риском тромбозов и венозного тромбоза (ВТЭ) на протяжении всего периода заболевания, включая постковидный синдром. По разным данным, до 30% пациентов с COVID-19, чаще с тяжелым течением заболевания, имели тромботические осложнения [5]. Было показано, что риск ВТЭ при новой коронавирусной инфекции значительно превышает таковой при гриппе [6]. В качестве основных патогенетических механизмов повышения риска тромботических событий у пациентов с COVID-19 были отмечены повышение уровня провоспалительных цитокинов, влияющих на каскад свертывания крови, эндотелиальная дисфункция с нарушением микроциркуляции, гипоксия [2]. Наиболее точно этот патогенетический механизм отражает термин «иммунотромбоз», который впервые был введен B. Engelmann и S. Massberg для обозначения активации врожденного иммунитета, запускаемого в ответ на появление патогенов и поврежденных ими клеток, для уменьшения их распространения и выживания в организме хозяина [7]. Иммуотромбоз в основном запускается нейтрофилами и моноцитами и поддерживается образованием микротромбов в мелких сосудах, в которых эндотелиальные клетки, подвергшиеся воздействию микроорганизмов, приобретают проадгезивный фенотип [8]. Для реализации прокоагулянтного эффекта нейтрофилы и моноциты высвобождают тканевый фактор и внеклеточные нуклеосомы, разрушая эндогенные антикоагулянты, в последующем в процесс вовлекаются тромбоциты,

и происходит формирование тромба, осуществляющего в данной ситуации функцию защитного барьера внутри сосудов, который механически подавляет распространение возбудителя [9]. При тяжелом течении COVID-19 был описан бесконтрольный иммунотромбоз, при котором несбалансированная активация каскада свертывания крови приводила к образованию микротромбов, вызывающих нарушения микроциркуляторного русла и микроангиопатию. В совокупности эти состояния усиливали системное воспаление, что в дальнейшем приводило к обширной органной недостаточности [9]. Риск тромботических событий может сохраняться даже после выздоровления от COVID-19, также следует учитывать и наличие факторов риска ВТЭ у пациентов до развития инфекции [10, 11]. По мнению некоторых авторов, к таким факторам относятся предшествующие венозные тромбозы и тромбоэмболии (ТЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ) перед выпиской более 10 мг/мл и пиковый уровень D-димера более 3 мкг/мл [10]. Как известно, в медикаментозную терапию тяжелых форм COVID-19 включались антикоагулянты (парентерально при госпитализации в стационаре либо пероральные прямые антикоагулянты амбулаторно), их назначение способствовало снижению риска тромботических событий после выписки, длительность назначения без развития ВТЭ ограничивалась приблизительно месячным периодом приема, у отдельных категорий пациентов прием пролонгировался до 3–6 мес. [1, 12]. Следствием перенесенной ТЭ легочной артерии (ТЭЛА) может стать хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), частота которой составляет 0,1–9,1% у пациентов без COVID-19 [13]. По недавно опубликованным данным, частота ХТЭЛГ после перенесенной новой коронавирусной инфекции спустя несколько лет наблюдения пациентов остается на невысоком уровне (0,75%) и не отличается в целом от ситуаций, не связанных с данной инфекцией [14]. Пациенты с одышкой в отдаленный постковидный период могут служить примером такой клинической ситуации, как перенесение ТЭ событий на фоне новой коронавирусной инфекции. Несмотря на стабилизацию состояния и отсутствие рецидивов ВТЭ, резидуальные изменения легочной ткани и ХТЭЛГ могут способствовать развитию респираторных симптомов.

В качестве примера приводим наблюдение пациентки Б., 65 лет, госпитализированной в отделение терапии с жалобами на одышку при небольшой физической активности. Пациентка имеет морбидное ожирение (рост – 158 см, вес – 110 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 44,1 кг/м²), страдает желчнокаменной болезнью, остеоартритом (эндопротезирование правого коленного сустава), по УЗИ узловой зоб (эутиреоз), около 20 лет артериальная гипертензия (АГ).

В начале февраля 2022 г. пациентка отметила появление слабости, потливости, головной боли, перестала ощущать вкус пищи и запахи, стал беспокоить сухой кашель. Несмотря на появление симптомов, за медицинской помощью не обращалась около 2 нед., лечилась дома самостоятельно. В этот период стала нарастать одышка, которая сначала отмечалась при незначительной нагрузке, затем

прогрессировала и стала возникать практически постоянно, в покое и в ночные часы, появились боли в грудной клетке. При этом, со слов пациентки, высокой температуры не отмечалось. Госпитализирована в ковидный стационар 13.02.2022 г. с положительным результатом иммунохроматографического анализа (ИХА) на COVID-19 и сатурацией кислородом (SatO₂) до 87%. При поступлении выполнена компьютерная томография органов грудной полости (КТ ОГП): в обоих легких во всех сегментах определяется неомогенно сниженная воздушность по типу «матового стекла», чередующаяся с участками повышенной воздушности – мозаичное уплотнение легочной ткани. В базальных отделах обоих легких – локальные субплевральные участки грубой фиброзной тяжистости. Трахея и крупные бронхи, сегментарные, субсегментарные бронхи проходимы, стенки бронхов уплотнены. Легочный ствол расширен до 42 мм. Заключение: КТ-картина двухсторонней полисегментарной пневмонии. Признаки хронической ТЭ, хронической сердечно-сосудистой патологии, легочной гипертензии (ЛГ). Максимальное значение СРБ – 130 мг/л; СОЭ – 20 мм/ч; лейкоцитоза не отмечалось; ферритин – 25,1 мкг/л; D-димер – максимум 0,31 мг/мл. Выставлялся диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован. ИХА от 13.02.2022 г. положительный, тяжелое течение. Двухсторонняя полисегментарная пневмония, среднетяжелое течение. Дыхательная недостаточность 1-й ст. После проведенного лечения (фавипиравир, левилимаб, барицитинаб, ацетилцистеин, дексаметазон, антигипертензивная, антикоагулянтная терапия) и отрицательного результата мазка на SARS-CoV-2 выписана на амбулаторный этап. Спустя 2 нед. госпитализирована в отделение кардиологии с одышкой при незначительной активности, эпизоды повышения артериального давления – до 230 и 110 мм рт. ст., с выраженной слабостью, потливостью. При дообследовании был впервые выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа. По эхокардиографии (ЭхоКГ): выраженные дегенеративные изменения митрального (кальциноз задней створки), аортального клапанов (кальциноз аортальных полулуний) с развитием небольшой регургитации и стеноза, гипертрофия левого желудочка смешанная, выраженной степени, с нарушением диастолической функции миокарда и признаками перегрузки левого предсердия, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 57%; дилатация правых отделов сердца, трикуспидальная регургитация II–III ст., тяжелая ЛГ (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 71 мм рт. ст.). По данным ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС – 79 уд/мин, горизонтальная электрическая ось, признаки ЛГ. Признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей при доплерографии не выявлено. Выполнена повторная КТ ОГП (рис. 1А). Заключение: воздушность легочной ткани неоднородно диффузно уплотнена за счет участков по типу «матового стекла». В S5 правого легкого парамедиастинально участок уплотнения легочной ткани неправильной клиновидной формы размером 30 × 12 × 47 мм, основанием прилежит к костальной плевре, верхушкой к корню легкого, с неровным четким контуром, в структуре его видны просветы бронхов.

Аналогичные участки отмечаются в S5 левого легкого размером $10 \times 12 \times 32$ мм и в S10 правого легкого размером $12 \times 9 \times 29$ мм. Легочный рисунок в прикорневых отделах усилен за счет расширения диаметра легочных вен. Средостение резко расширено, сердце занимает 1/2 грудной клетки, преимущественно за счет левого желудочка и правого предсердия. В проекциях аортального и митрального клапана множественные отложения извести. Диаметр правой дистальной легочной артерии – до 36 мм ($N = 15-19$ мм), легочный ствол – до 54 мм в диаметре ($N =$ до 29 мм). При нативном исследовании дефекты в просвете легочных артерий не видны. Отмечается увеличение паратрахеальных лимфоузлов до 14 мм и лимфоузлов бифуркационной группы до 11 мм в поперечнике. Заключение: КТ-признаки двухсторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии, стадия разрешения (объем поражения паренхимы правого легкого – 30%, паренхимы левого легкого – 30%). Признаки ЛГ. Участки уплотнения S5 и S10 правого, S5 левого легкого (инфаркты легкого, вероятнее всего, следствие ТЭ мелких ветвей легочных артерий). В стационаре продолжается назначение антикоагулянтов (парентерально нефракционированный гепарин с контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), на амбулаторный этап рекомендуется прием ривароксабана, подобрана антигипертензивная терапия и в комбинации с препаратами для коррекции хронической сердечной недостаточности (ХСН) к терапии добавлен аторвастатин. Было рекомендовано приобретение пульсоксиметра

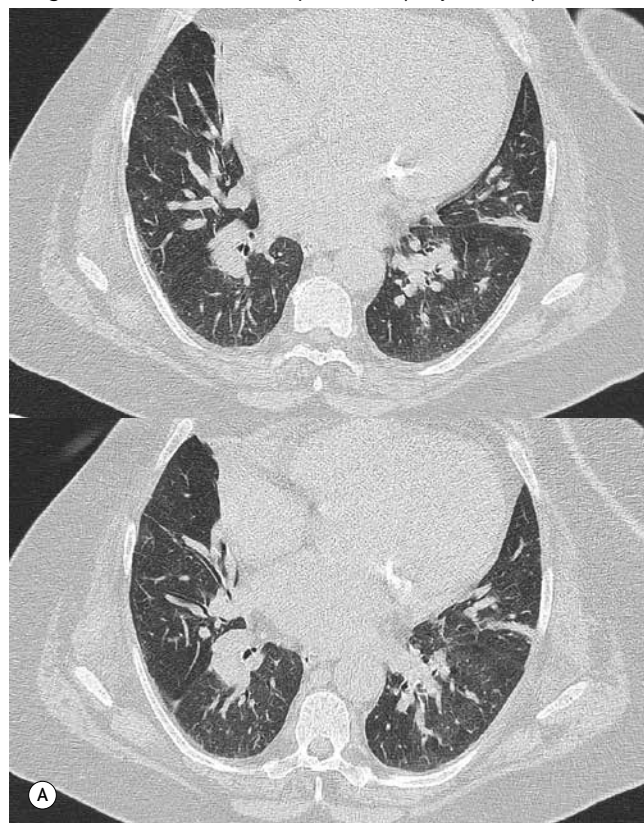
и кислородного концентратора для использования по потребности на дому.

В динамике пациентка консультируется у кардиолога амбулаторно через 4 мес. перед госпитализацией на реабилитацию после перенесенного COVID-19. Из данных ЭхоКГ: без существенной динамики, сохраняются признаки выраженной ЛГ (СДЛА 68 мм рт. ст.). После реабилитации пациентка отметила незначительное улучшение самочувствия в виде увеличения физической активности, однако дома продолжала пользоваться кислородным концентратором при одышке. Рекомендации по приему медикаментозных препаратов соблюдала в полном объеме, прием ривароксабана продолжала в течение 1 года.

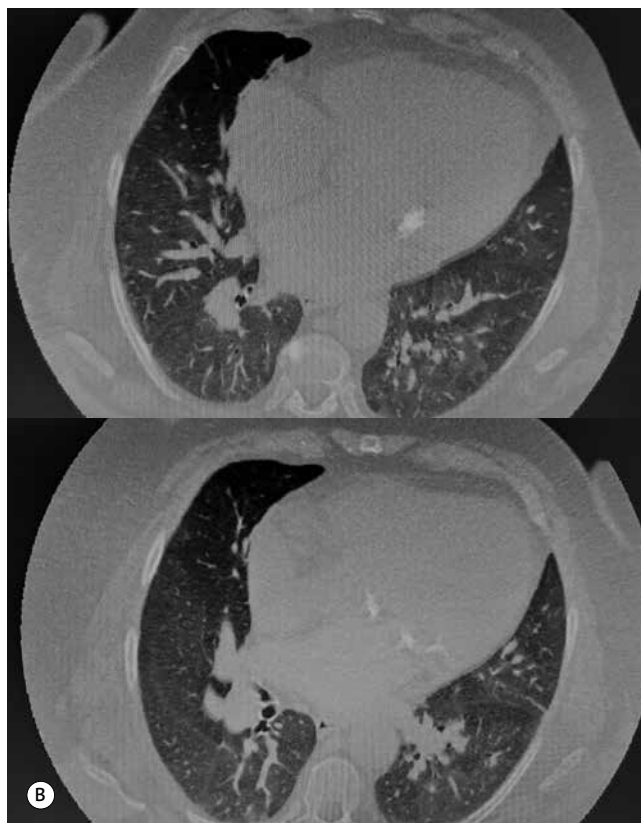
В связи с переохлаждением в январе 2024 г. была госпитализирована в районную больницу с повышением температуры, появлением влажного кашля, усилением одышки, сухими хрипами в грудной клетке, появлением отеков нижних конечностей. При проведении рентгенологического обследования (РН) данных о пневмонии выявлено не было, состояние было расценено как обструктивный бронхит. Проведено лечение левофлоксацином, амброксолом, при стабилизации состояния выписана домой. В марте 2024 г. пациентка, с учетом сохранения одышки при минимальной физической нагрузке, кашля, слабости, потливости, повышения АД до 260 и 110 мм рт. ст., госпитализирована в отделение терапии ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”». При обследовании обращало на себя внимание снижение SatO_2 до 75–80% в покое, при повторной КТ ОГП:

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной полости пациентки Б., 65 лет

● **Figure 1.** Chest CT scan of patient B. (65 years old)



А – исследование от марта 2022 г.; В – исследование от марта 2024 г.



данных о рецидиве ТЭЛА не выявлено. Признаки выраженных застойных изменений по малому кругу кровообращения. Выраженная ЛГ. Кальциноз митрального клапана. Эктазия восходящей аорты (рис. 1В). По данным ЭхоКГ: ремоделирование правых отделов сердца (дилатация правого желудочка, правого предсердия, отмечена гипертрофия правого желудочка: толщина стенки до 8 мм) и признаки ЛГ сохраняются, при этом в динамике отмечается снижение давления в легочной артерии (СДЛА 51 мм рт. ст.), ФВ ЛЖ – 60%. Однако обращали на себя внимание результаты спирографии с бронходилатационным тестом: выявлены признаки тяжелой необратимой обструкции и тяжелой рестрикции с индексом Генслера ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$) = 80,5 (102%) (рис. 2). Лабораторные данные без особенностей. Сохранение соотношения $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} > 0,7$ в настоящее время расценивается как новый значимый спирографический паттерн. Сохраненное соотношение с нарушенной спирометрией (Preserved ratio impaired spirometry (PRISm)) ассоциировано с неблагоприятными исходами и рассматривается некоторыми авторами как пред-ХОБЛ либо отдельный фенотип ХОБЛ, при этом тактика ведения таких пациентов не прописана и лишь находится в стадии обсуждения. Пациентке Б., несмотря на противоречивые спирографические данные, отсутствие анамнеза курения, был установлен диагноз «ХОБЛ» и назначена терапия комбинированным бронхолитиком (вилантерол/умеклидиния бромид), ингаляционным ГКС будесонидом через небулайзер на период стационарного лечения, оксигенотерапия; продолжена терапия ХСН, АГ. Отмечена значительная положительная динамика в субъективном ощущении одышки и увеличении подвижности пациентки. Применение ингаляторов рекомендовано продолжить после выписки на амбулаторном этапе лечения.

Легочный фиброз после COVID-19

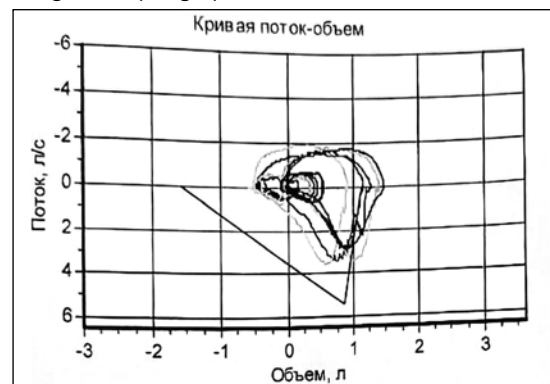
Как уже было отмечено, ввиду особенностей патогенеза и приоритетного воздушно-капельного распространения SARS-CoV-2, в острый период пандемии новой коронавирусной инфекции поражение легких было одним из ведущих в клинической картине заболевания и зачастую определяющим его исход. Отдаленные последствия структурных изменений, происходящих в легочной ткани

и дыхательной системе, продолжают изучаться [15]. Очевидным остается факт, что не все пациенты, перенесшие COVID-19, даже спустя длительное время чувствуют себя полностью излечившимися. В некоторых случаях сохраняются респираторные симптомы, ухудшающие качество жизни и вынуждающие обращаться за медицинской помощью. Недавно были опубликованы результаты проспективного китайского исследования, первой исследовательской работы, содержащей данные двухлетнего наблюдения о влиянии COVID-19 на легкие [16]. В исследовании участвовало 144 пациента (79 мужчин и 65 женщин, средний возраст 60 лет), имевших повреждение легочной ткани при COVID-19 и выписанных из больницы в 2020 г. В течение 2 лет наблюдения у 39% участников наблюдались стойкие интерстициальные нарушения легких, которые были связаны с одышкой при нагрузке и у некоторых пациентов в покое, а также снижением диффузионной способности легких. Было отмечено, что при динамическом наблюдении доля остаточных изменений легочной ткани, ассоциированных с COVID-19 (фиброз (рубцевание), утолщение, сотовая структура, кистозные изменения, расширение бронхов и др.), постепенно уменьшалась. Через 6 мес. после COVID-19 нарушения структуры легких были выявлены у 54%; через 2 года – у 39%, из которых 23% имели признаки легочного фиброза (ЛФ) [16]. Авторы подчеркивают, что доля фиброзных интерстициальных аномалий легких, важных предшественников идиопатического ЛФ, оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения. Предлагается рассматривать перенесенную новую коронавирусную инфекцию как один из этиологических факторов необратимого ЛФ, в связи с этим подчеркивается необходимость динамического наблюдения за пациентами с остаточными изменениями в легких после COVID-19 [16].

В качестве еще одного примера развития выраженной одышки в отдаленный постковидный период (около 3 лет) после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких приводим наблюдение пациентки Г., 82 года. Из анамнеза: с 69 лет наблюдается у терапевта по месту жительства с АГ, желчнокаменная болезнь по данным УЗИ, перенесла внебольничные пневмонии в 2013 и 2018 гг. В течение 20 лет профессиональная вредность – вдыхание производственной пыли

● **Рисунок 2.** Спирография с бронходилатационным тестом пациентки Б., 65 лет

● **Figure 2.** Spirographic examination with a bronchodilator test of patient B. (65 years old)



Параметр	Должное значение	Фоновая		После воздействия		Изменение, %
		Измерено	% должного	Измерено	% должного	
ФЖЕЛ, л	2,73	1,26	46	1,41	52	6
ПОС, л/с	5,38	2,86	53	3,44	64	11
ОФВ1, л	2,19	1,03	47	1,23	56	9
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	-	70,5	-	84,3	-	20
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	80,1	81,5	102	86,9	109	7
СОС25-75, л/с	2,32	1,11	48	1,48	64	16
МОС25, л/с	5,04	2,72	54	3,24	64	10
МОС50, л/с	3,07	1,73	56	1,68	55	-2
МОС75, л/с	0,918	0,39	42	0,63	68	26
МОС50/МОС75, %	-	105	-	2,5E004	-	23860
ЖЕЛ, л	2,73	1,46	53	1,46	53	0

на заводе по глубокой переработке зерна. Рост – 153 см, масса тела – 70 кг, ИМТ – 29,9 кг/м².

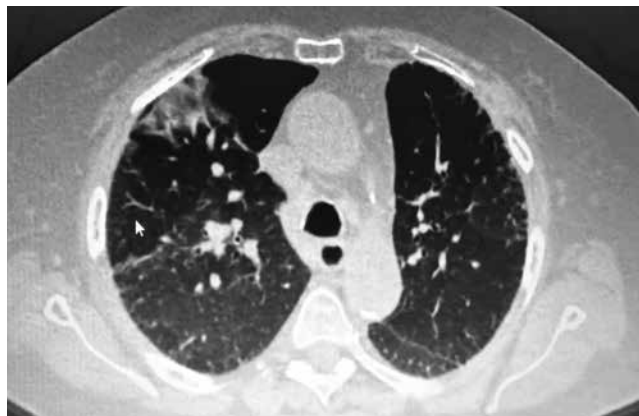
В феврале 2021 г. с тяжелой одышкой при минимальной нагрузке, повышением температуры до 39 °С, сухим кашлем, болью в грудной клетке, слабостью, потливостью госпитализирована в ковидный госпиталь, несмотря на отрицательный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 на амбулаторном этапе. Повторный тест в стационаре спустя неделю дал положительный результат. При выполнении RH органов грудной полости 25.02.2021 г.: двухсторонняя интерстициальная S2, S3, S5, S6 справа, S4, S5, S6 слева полисегментарная пневмония. Лабораторно: СРБ – максимально 151 мг/л; ферритин – 811 нг/мл; СОЭ – 39 мм/ч; лейкоцитоз – $21,64 \times 10^9$ /л; лактат сыворотки – 3,04 ммоль/л; D-димер отрицательный. SatO₂ – до 93%. Устанавливался диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован. ПЦР от 08.03.2021 г. положительный, тяжелое течение. Внебольничная двухсторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная интерстициальная пневмония в S2, S3, S5, S6 справа, S4, S5, S6 слева, среднетяжелое течение. Дыхательная недостаточность 1-й ст. Находилась 2 дня на неинвазивной кислородной поддержке. Проводимая терапия включала антибактериальные препараты (цефтриаксон + левофлоксацин), амброксол, дексаметазон парентерально, антикоагулянты, антигипертензивные препараты, дезинтоксикационные растворы. При RH в динамике (07.03.2021 г.): сохраняются интерстициальные изменения в тех же сегментах легких с незначительной положительной динамикой. Выписана на амбулаторный этап при получении отрицательного результата ПЦР на SARS-CoV-2 через 20 сут. лечения. Со слов пациентки, одышка при незначительной нагрузке продолжала беспокоить дома, принимала муколитики, ингаляционно беродуал, проводила оксигенотерапию через кислородный концентратор.

Нарастание одышки и ухудшение самочувствия происходило в течение нескольких лет. Госпитализирована в конце февраля 2024 г. в отделение терапии. При аускультации обращало на себя внимание наличие крепитации практически на 2/3 поверхности легких, признаки гипоксемии – акропахии (пальцы Гиппократы – барабанные

палочки, ногти – часовые стекла), одышка при разговоре, минимальная активность, кашель малопродуктивный, периодический. SatO₂ – до 80%. Некоторые лабораторные данные: СРБ – 10,3 мг/л, СОЭ – до 50 мм/ч, лейкоцитоз – до $11,43 \times 10^9$ /л. Анализ мокроты: слизисто-гнойный характер, вязкая, до 30 лейкоцитов в поле зрения. ЭКГ: синусовый ритм с частотой 72 уд/мин, электрическая ось отклонена влево, признаки гипертрофии ЛЖ. По данным ЭхоКГ: неспецифические дегенеративные изменения клапанов, фиброзных структур, аортальная и митральная регургитация II степени, диастолическая дисфункция сердца, ФВ ЛЖ – 64%. СДЛА – 35 мм рт. ст. Признаков декомпенсации кровообращения не выявлено. По данным КТ ОГП: слева определяется сужение устьев S2, S3 бронхов до субокклюзии, соответствующие сегменты легкого эмфизематозны. С обеих сторон преимущественно субплеврально с краниокаудальным градиентом определяется сетчатая деформация легочной паренхимы за счет чередования ретикулярного компонента и нечетко очерченных зон «матового стекла». В толще изменений, больше слева, прослеживаются немногочисленные тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы (диаметром 0,5–2 мм). В просветах субсегментарных бронхов нижних долей небольшое количество мокроты. В правом легком субплеврально определяются немногочисленные узелковые образования неправильной треугольной формы диаметром 2–3 мм, в левом легком кальцинат диаметром 4 мм. Правый купол диафрагмы приподнят до 4-го ребра (счет по передним отрезкам). Трахея и главные бронхи проходимы, просветы долевого бронхов сохранены, стенки бронхов утолщены. Сердце умеренно расширено за счет левых камер, в проекции митрального клапана крупный кальцинат. В проекции коронарных артерий единичные кальцинаты. Заключение: вероятная КТ-картина обычной интерстициальной пневмонии. Стеноз устьев S2, S5, S3 бронхов левого легкого (более вероятно, не опухолевой природы) с формированием эмфиземы верхней доли левого легкого (исключая язычковые сегменты). Узелковые образования, кальцинаты легких. Подпороговое увеличение лимфоузла средостения. Атеросклероз коронарных артерий (рис. 3). По данным спирографии у пациентки выявлены тяжелые рестриктивные

● **Рисунок 3.** Компьютерная томография органов грудной полости пациентки Г., 82 года (февраль 2024 г.)

● **Figure 3.** Chest CT scan of female patient G. (82 years old) dated February 2024



нарушения, легкая обструкция. Признаки системного воспаления, слизисто-гнойный характер мокроты, наличие ее по данным КТ в просвете бронхов было расценено как обострение бронхита. Проведена антибактериальная и муколитическая терапия с положительным эффектом (нормализация лабораторных показателей, уменьшение кашля), при этом одышка сохранялась. В динамике выполнена повторная КТ ОГП, при которой структурные изменения в легких и заключение не претерпели изменений. Ввиду возраста пациентки хирургическая биопсия легких для верификации морфологических изменений не рассматривалась. Установлен диагноз: интерстициальное заболевание легких (ЛФ). Пациентке предполагается назначение нинтеданиба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции официально завершилась в мае 2023 г., однако до сих пор в беседе с пациентами клиницисты обоснованно задают им вопросы о том, перенесли ли они COVID-19 и в какой форме. Представленные клинические наблюдения пожилых женщин с одышкой демонстрируют хронологическую связь поражения легких при заражении SARS-CoV-2 и последующим развитием респираторных заболеваний. Но случайна ли эта связь? Накопление клинических данных и их постепенный анализ все больше позволяют утверждать, что эта связь закономерна. Уже не вызывает сомнений, что перенесение COVID-19 является фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых, онкологических, метаболических заболеваний [17, 18]. В основе этих патологических процессов лежат те же патофизиологические механизмы, с которыми связывают постковидный синдром (системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и т. д.). В настоящее время активно изучаются и последствия структурных изменений легочной ткани, развивающихся при новой коронавирусной инфекции [16]. Представленные нами клинические наблюдения объединяют наличие одышки, ограничение подвижности и снижение качества жизни двух пожилых пациенток в отдаленный постковидный период. Однако повреждения легочной ткани, произошедшие на фоне тяжелого течения COVID-19, у них различны.

У пациентки Б. отмечено тромботическое повреждение (нет основания предполагать тромбоэмболический процесс ввиду отсутствия выявленного источника эмболии) мелких ветвей легочной артерии с последующим развитием небольших инфарктов легких и хронической (тромбоэмболической) ЛГ. Данных относительно рецидива тромботических событий и наличия потенциальных источников ВТЭ не выявлено. За весь период наблюдения пациентки у нее регистрируется синусовый ритм. Сохранение одышки спустя несколько лет после перенесения COVID-19 инициировало дальнейший диагностический поиск и позволило выявить смешанное нарушение функции внешнего дыхания с выраженными обструктивными,

рестриктивными нарушениями и паттерном PRISm, на который можно посмотреть с разных сторон. Анализируя накопленные к настоящему времени научные данные о сохраненном соотношении ОФВ₁/ФЖЕЛ, можно отметить, что этот спирографический феномен присущ пациентам старше 45 лет, с избытком массы тела, СД, по некоторым данным, чаще женщинам, с анамнезом курения или без, ассоциирован с двукратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии, повышенным риском госпитализаций и смерти от патологии дыхательной системы, развития фибрилляции предсердий [19]. Частота встречаемости PRISm в общемировой популяции неизвестна, по некоторым данным, составляет до 13% всего населения [20]. Среди патологий, так или иначе связанных с развитием данного состояния, приводится целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний от АГ, инфаркта миокарда до ХСН, среди которых тромбоэмболические и тромботические поражения легочных сосудов [19]. Интересной представляется трактовка паттерна PRISm по отношению к ХОБЛ. Предполагается, что таких пациентов можно рассматривать либо как подтип, подверженный развитию ХОБЛ, либо как отдельный фенотип еще не классифицируемой по Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ХОБЛ [21]. Японские исследователи предлагают феномен PRISm расценивать как независимый фактор риска прогрессирования ХОБЛ [22]. Предлагается выделять несколько подтипов PRISm-пациентов: бронхитический, с преимущественным поражением дыхательных путей (идентифицируемый по утолщению стенки сегментарных бронхов по КТ), и эмфизематозный (преобладание эмфизематозных изменений легочной ткани по КТ). Подтипы PRISm демонстрируют различные пути прогрессирования ХОБЛ: при бронхитическом варианте изменения могут развиваться стремительнее: от 0-й степени тяжести обструктивных нарушений по GOLD через PRISm к 2–4-й степеням по GOLD, тогда как подтип с преобладанием эмфиземы характеризуется более предсказуемым прогрессированием обструкции от GOLD 0-й степени к GOLD 1-й степени и далее. В связи с этим определение подтипа PRISm также имеет значение для определения клинического сценария прогрессирования процесса [22].

С современных позиций ХОБЛ рассматривается как возраст-ассоциированное заболевание, не всегда ассоциированное с курением, значимую роль в развитии которого играет старение и дегенеративные изменения в дыхательном аппарате [23]. Наличие висцерального ожирения вносит дополнительный весомый негативный вклад в физиологию дыхания и прогрессирование возрастных изменений в дыхательной мускулатуре, усугубляя легочную вентиляцию [23]. Не исключено, что паттерн PRISm является связующим звеном между старением и ХОБЛ, поэтому его значимость еще предстоит оценить. Недавние публикации свидетельствуют о наличии связи PRISm, ХОБЛ и старческой астении [24]. Насколько диагноз «ХОБЛ» правомочен у пациентки Б.? В настоящее время нозологической единицы «пред-ХОБЛ» не существует, как и стандартов лечения этого состояния.

Но результаты спирографии пациентки отражают, помимо паттерна PRISm, наличие тяжелых обструктивных нарушений, причем имеющих необратимый характер с учетом результатов бронходилатационного теста. Проведенная КТ ОГП (в динамике) отражает в большей степени бронхитический подтип PRISm (с поражением дыхательных путей), характеризующийся неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессирования бронхообструкции. Назначение ингаляционных препаратов, соответствующих действующим рекомендациям по лечению ХОБЛ, имеет положительный эффект и, вероятно, может быть оправданным, недавние публикации подтверждают это мнение [19]. Насколько данные назначения будут способствовать поддержанию легочных функций у нашей пациентки в дальнейшем, не ясно. С учетом снижения выраженности одышки и повышения активности ей рекомендовано скорректировать диету и продолжить легочную реабилитацию. Обсуждается назначение дополнительных препаратов для коррекции легочной гипертензии (риоцигуат).

У пациентки Г. на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции в динамике произошло развитие ЛФ, который в настоящее время в литературе носит определение «постковидный» (Post-COVID-19 pulmonary fibrosis) (ПЛФ) [25]. Как уже было отмечено, по некоторым данным, приблизительно у 39% пациентов могут сохраняться патологические изменения структуры легочной ткани в отдаленный постковидный период [16]. Механизмы фиброза, связанные с SARS-CoV-2, продолжают изучаться. К настоящему времени предполагается как прямое повреждающее воздействие вируса на структуру легочной ткани, так и опосредованное. Повреждения альвеолярных эпителиальных клеток после связывания SARS-CoV-2 с мембранно-закрепленным активированного частичного тромбопластинового времени 2 – рецептором способствуют инфильтрации фибробластов и воспалительных клеток, что приводит к высвобождению и активации профибротических медиаторов, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и фактор роста тромбоцитов (PDGF), что приводит к инициации фиброгенеза, пролиферации и дифференцировке фибробластов в миофибробласты и формированию жесткого внеклеточного матрикса [26]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α) как одни из наиболее значимых маркеров тяжелого течения и худшего прогноза COVID-19, уровни которых были значительно повышены у пациентов с «цитокиновым штормом», также могут оказывать выраженное профиброзное действие [27]. Повреждение эндотелия также может способствовать развитию фиброгенеза путем нарушения микроциркуляции и активации прокоагулянтных механизмов [28].

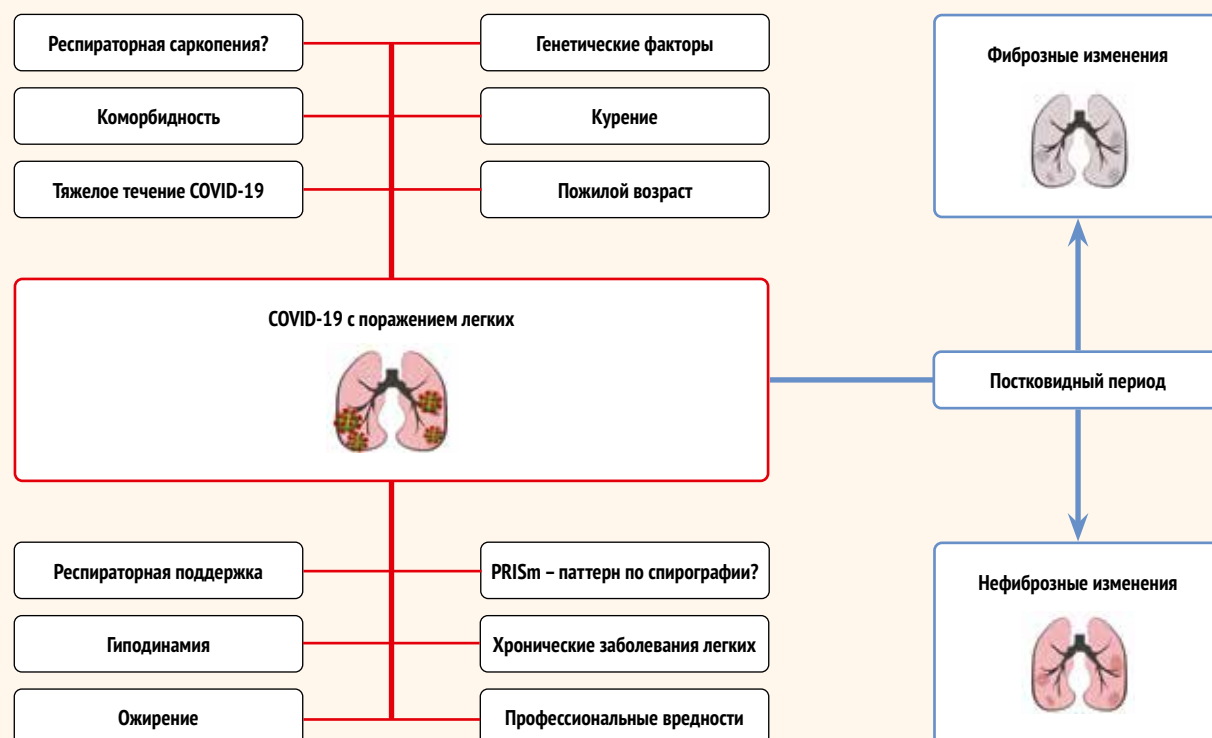
Именно одышка зачастую инициирует дальнейшее обследование пациентов и позволяет идентифицировать характер повреждения легких. Несмотря на очевидное сходство с обычной интерстициальной пневмонией по данным КТ ОГП, пациентке не будет проводиться биопсия легких, и окончательной гистологической верификации

данных морфологических изменений установлено не будет, трудно предсказать также дальнейшую динамику прогрессирования патологического процесса. Анализ накопленных к настоящему времени данных показывает, что ПЛФ, по разным данным, может быть ассоциирован с женским полом (есть противоположные данные относительно мужского пола), возрастом пациентов старше 50 лет, анамнезом курения, тяжелым течением инфекции, в том числе нахождением на кислородной поддержке/ИВЛ, коморбидностью [25]. Также показана ассоциация развития данного легочного повреждения и высоких значений маркеров фиброза (матриксная металлопротеиназа-7, липокалин-2, ростовой фактор гепатоцитов, Krebs von den Lungen-6), достаточно редко определяющихся в реальной клинической практике [29]. Анализируя совокупность факторов риска ПЛФ у пациентки Г., нельзя не принять во внимание длительный стаж работы на производстве, связанный с ингаляцией вредной пыли, образующейся при переработке зерна, старческий возраст, частые пневмонии в анамнезе, тяжелое течение COVID-19, наличие сердечно-сосудистой патологии. В настоящее время стандарт лечения ПЛФ не разработан, различные авторы приводят собственный позитивный клинический опыт ведения таких пациентов с применением антифиброзных препаратов (нинтеданиба и пирфенидона), имеющих значительную доказательную базу эффективности и входящих в современные стандарты терапии различных вариантов ЛФ [30]. В нашей клинике уже есть собственный пример положительного опыта ведения пациента с ПЛФ на нинтеданибе, развившимся после перенесения COVID-19 на фоне длительного приема амиодарона. В качестве потенциальной терапии пациентке Г. также рассматривается назначение одного из антифиброзных препаратов.

Суммируя полученную клиническую информацию и релевантные научные данные, можно схематически представить континуум легочных повреждений перенесенной новой коронавирусной инфекции (рис. 4). На развитие и прогрессирование патологических (фиброзных и нефиброзных) изменений легочной ткани в постковидном периоде будут влиять многочисленные эндогенные и экзогенные факторы, которые широко обсуждаются в различных научных источниках. Роль генетической предрасположенности, ответственной за интерстициальные и обструктивные заболевания легких, обсуждается и в сохранении постковидных фиброзных изменений, так же как наличие предшествующих COVID-19 хронических заболеваний легких [25]. Ряд исследований выделяет курение как значимый фактор риска персистирующих легочных изменений после перенесения новой коронавирусной инфекции [31]. Неоднозначно трактуется роль гендерной принадлежности пациентов. Зато практически единогласно признается роль возрастного фактора в прогрессировании постковидных легочных аномалий [25]. Вероятно, здесь следует брать в расчет саркопенические изменения, происходящие в легочной мускулатуре (респираторная саркопения), которые сопровождаются снижением функционирования

● **Рисунок 4.** Факторы, предрасполагающие к длительному сохранению (прогрессированию?) постковидных легочных повреждений

● **Figure 4.** Factors predisposing to the long-term persistent (progressive?) post-COVID lung injury



дыхательного аппарата, с одновременным низкоактивным системным воспалением, присущим саркопении, которое также может быть иницирующим фактором фиброгенеза [32, 33]. С возрастным фактором напрямую связана коморбидность. В подавляющем большинстве случаев в различных клинических наблюдениях (включая наши) отдаленные постковидные легочные изменения наблюдались у пациентов с коморбидными состояниями, чаще это ожирение, метаболический синдром, СД, АГ, сердечная недостаточность [34]. Ожирение как провоспалительное состояние может быть вовлечено в индукцию фиброгенеза и через выработку соответствующих цитокинов, и через влияние на аппарат дыхания и усугубление респираторной саркопении (липотоксичность мышц) [35, 36]. Тяжелое течение COVID-19, нахождение на ИВЛ, длительный период иммобилизации, по мнению большинства исследователей, также способствуют длительному сохранению, а возможно, и прогрессированию постковидных легочных изменений [25, 30, 31]. С учетом широкого обсуждения спирографического паттерна PRISm и его связи с целым рядом сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, худшим прогнозом для пациентов в отношении выживаемости, не исключено, что такие пациенты могут иметь больший риск сохранения и прогрессирования постковидных легочных повреждений. Нельзя исключать и влияние профессиональных вредностей и приема токсичных препаратов (амиодарон, метотрексат и пр.) в качестве экзогенных факторов прогрессирования ПЛФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике довольно часто пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, даже спустя длительное время отмечают одышку и другие респираторные симптомы. Как демонстрируют многочисленные публикации, данная проблема имеет значительный масштаб, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста, когда столь неспецифические клинические проявления «списываются» на хроническую сердечную недостаточность или просто старение. Представленные клинические наблюдения демонстрируют отдаленные постковидные повреждения легочной ткани, ставшие причиной развития одышки и требующие динамического наблюдения и соответствующего подбора терапии. В настоящее время патогенетические механизмы постковидных фиброзных изменений продолжают активно изучаться, до сих пор еще не ясен дальнейший сценарий их прогрессирования или регресса, так же как и выбор медикаментозных стратегий. При оценке потенциала длительного сохранения и, возможно, прогрессирования постковидных легочных повреждений следует брать в расчет совокупность экзогенных и эндогенных факторов риска каждого конкретного пациента, при возможности проводить их коррекцию и выбирать индивидуализированный подход с целью улучшения респираторных симптомов и качества жизни.

Поступила / Received 02.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2025
Принята в печать / Accepted 12.02.2025

Список литературы / References

- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. М.; 2022. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
- Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2021;160(4):1471–1480. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.016>.
- Сергеева ВА, Липатова ТЕ. Нарушения сна, сердечно-сосудистые симптомы и динамика массы тела у женщин с постковидным синдромом. *Медицинский совет*. 2022;16(14):193–199. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-193-199>.
- Sergeeva VA, Lipatova TE. Sleep disorders, cardiovascular symptoms and body weight dynamics in women with post-COVID-19 syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(14):193–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-193-199>.
- Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997–1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>.
- Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):763–771. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715456>.
- Stals MAM, Grootenboers MJH, van Guldener C, Kaptein FHJ, Braken SJE, Chen Q et al. Risk of thrombotic complications in influenza versus COVID-19 hospitalized patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(3):412–420. <https://doi.org/10.1002/rth2.12496>.
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>.
- Massberg S, Gahl L, von Bruehl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010;16(8):887–896. <https://doi.org/10.1038/nm.2184>.
- Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319–329. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>.
- Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001608. <https://doi.org/10.1183/13993003.01608-2020>.
- Jenner WJ, Gorog DA. Incidence of thrombotic complications in COVID-19: On behalf of ICODE: The International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(4):999–1006. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02475-7>.
- Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z; People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine, Chinese Society on Thrombosis and Haemostasis. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res*. 2020;7(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>.
- Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir J*. 2017;26(143):160121. <https://doi.org/10.1183/16000617.01021-2016>.
- de Jong CMM, Visser C, Bemelmans RHH, Boersma WG, van den Borst B, Burggraaf JLI et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and clot resolution after COVID-19-associated pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300171. <https://doi.org/10.1183/13993003.00171-2023>.
- Черняк АВ, Карчевская НА, Скоробогач ИМ, Лещинская ОВ, Калманова ЕН, Зыков КА, Петриков СС. Функциональные и количественные компьютерно-томографические изменения бронхолегочной системы у пациентов, перенесших COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(18):113–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-113-121>.
- Cherniak AV, Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Leshchinskaya OV, Kalmanova EN, Zыkov KA, Petrikov SS. Functional and quantitative computed tomographic changes in the bronchopulmonary system in patients who have undergone COVID-19. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(18):113–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-113-121>.
- Han X, Chen L, Fan Y, Alwalid O, Jia X, Zheng Y et al. Longitudinal Assessment of Chest CT Findings and Pulmonary Function after COVID-19 Infection. *Radiology*. 2023;307(2):e222888. <https://doi.org/10.1148/radiol.222888>.
- Ogarek N, Oboza P, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P. SARS-CoV-2 infection as a potential risk factor for the development of cancer. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1260776. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1260776>.
- Gęca T, Wojtowicz K, Guzik P, Góra T. Increased Risk of COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus-Current Challenges in Pathophysiology, Treatment and Prevention. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11):6555. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116555>.
- Huang J, Li W, Sun Y, Huang Z, Cong R, Yu C, Tao H. Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm): A Global Epidemiological Overview, Radiographic Characteristics, Comorbid Associations, and Differentiation from Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:753–764. <https://doi.org/10.2147/COPD.S453086>.
- Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, Stricker BH, Terzikhan N, Lahousse L, Brusselle GG. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2019>.
- Adibi A, Sadatsafavi M. Looking at the COPD spectrum through "PRISm". *Eur Respir J*. 2020;55(1):1902217. <https://doi.org/10.1183/13993003.02217-2019>.
- Kanetake R, Takamatsu K, Park K, Yokoyama A. Prevalence and risk factors for COPD in subjects with preserved ratio impaired spirometry. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001298. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001298>.
- Сергеева ВА, Рунихина НК. Патогенетические и клинические взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких, саркопении и старческой астении. *Российский журнал геронтологической медицины*. 2024;(1):40–48. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2024-40-48>.
- Sergeeva VA, Runikhina NK. Pathogenetic and Clinical Relationships between Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Sarcopenia and Frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(1):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2024-40-48>.
- He D, Yan M, Zhou Y, Ge H, Zhang X, Xu Y et al. Preserved Ratio Impaired Spirometry and COPD Accelerate Frailty Progression: Evidence From a Prospective Cohort Study. *Chest*. 2024;165(3):573–582. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.07.020>.
- Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Tran-Xuan Q, Huynh-Anh T, Vo-Van T, Vu-Tran-Thien Q, Nguyen-Nhu V. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review. *Pulm Ther*. 2023;9(3):295–307. <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00226-y>.
- John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021;302(1):228–240. <https://doi.org/10.1111/imr.12977>.
- Wigén J, Löfdahl A, Björner L, Elowsson-Rendin L, Westergren-Thorsson G. Converging pathways in pulmonary fibrosis and COVID-19 – The fibrotic link to disease severity. *Respir Med X*. 2020;2:100023. <https://doi.org/10.1016/j.rymex.2020.100023>.
- Guizani I, Fourti N, Zidi W, Feki M, Allat-Elasmi M. SARS-CoV-2 and pathological matrix remodeling mediators. *Inflamm Res*. 2021;70(8):847–858. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01487-6>.
- Peng DH, Luo Y, Huang LJ, Liao FL, Liu YY, Tang P et al. Correlation of Krebs von den Lungen-6 and fibronectin with pulmonary fibrosis in coronavirus disease 2019. *Clin Chim Acta*. 2021;517:48–53. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.02.012>.
- Patrucco F, Solidoro P, Gavelli F, Apostolo D, Bellan M. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Post-COVID-19 Lung Fibrosis: Links and Risks. *Microorganisms*. 2023;11(4):895. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040895>.
- Farghaly S, Badedi M, Ibrahim R, Sadhan MH, Alamoudi A, Alnami A, Muhajir A. Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis: A case-control study. *Medicine*. 2022;101(3):e28639. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028639>.
- Сергеева ВА, Липатова ТЕ. Саркопения, ассоциированная с COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2022;25(11):105–112. <https://doi.org/10.17116/profmed2022511105>.
- Sergeeva VA, Lipatova TE. Sarcopenia associated with COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(11):105–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed2022511105>.
- Orea-Tejeda A, Robles-Hernández R, González-Islas D, Jimenez-Gallardo L, Gochicoa-Rangel L, Castorena-Maldonado A et al. Dynapenia and Sarcopenia in Post-COVID-19 Syndrome Hospitalized Patients Are Associated with Severe Reduction in Pulmonary Function. *J Clin Med*. 2023;12(20):6466. <https://doi.org/10.3390/jcm12206466>.
- Lago VC, Prudente RA, Luzia DA, Franco ET, Cezare TJ, Peralta A et al. Persistent interstitial lung abnormalities in post-COVID-19 patients: a case series. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2021;27:e20200157. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0157>.
- Guo X, Sunil C, Qian G. Obesity and the Development of Lung Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022;12:812166. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.812166>.
- Aldahhan RA, Motawei KH, Al-Hariri MT. Lipotoxicity-related sarcopenia: a review. *J Med Life*. 2022;15(11):1334–1339. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0157>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Сергеева

Концепция и дизайн исследования – В.А. Сергеева, И.В. Чельшева, М.А. Кутина

Написание текста – В.А. Сергеева, Ф.И. Джамалудинова, Е.В. Липчанская, И.В. Чельшева, М.А. Кутина

Сбор и обработка материала – Ф.И. Джамалудинова, Е.В. Липчанская, И.В. Чельшева, М.А. Кутина

Обзор литературы – В.А. Сергеева, Ф.И. Джамалудинова, Е.В. Липчанская

Анализ материала – В.А. Сергеева, И.В. Чельшева, М.А. Кутина, Ф.И. Джамалудинова, Е.В. Липчанская

Редактирование – В.А. Сергеева

Утверждение окончательного варианта статьи – В.А. Сергеева

Contribution of authors:

Concept of the article – Viktoriya A. Sergeeva

Study concept and design – Viktoriya A. Sergeeva, Irina V. Chelysheva, Marina A. Kutina

Text development – Viktoriya A. Sergeeva, Fatima I. Dzhamaludinova, Elizaveta V. Lipchanskaya, Irina V. Chelysheva, Marina A. Kutina

Collection and processing of material – Fatima I. Dzhamaludinova, Elizaveta V. Lipchanskaya, Irina V. Chelysheva, Marina A. Kutina

Literature review – Viktoriya A. Sergeeva, Fatima I. Dzhamaludinova, Elizaveta V. Lipchanskaya

Material analysis – Viktoriya A. Sergeeva, Irina V. Chelysheva, Marina A. Kutina, Fatima I. Dzhamaludinova, Elizaveta V. Lipchanskaya

Editing – Viktoriya A. Sergeeva

Approval of the final version of the article – Viktoriya A. Sergeeva

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

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Сергеева Виктория Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; viktoriasergeeva@mail.com

Чельшева Ирина Владимировна, врач-пульмонолог, терапевт отделения терапии, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов; 410004, Россия, Саратов, 1-й Станционный проезд, д. 7а; dkbsar-2@yandex.ru

Кутина Марина Александровна, заведующая отделением терапии, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов; 410004, Россия, Саратов, 1-й Станционный проезд, д. 7а; dkbsar-2@yandex.ru

Джамалудинова Фатима Исабеговна, клинический ординатор по специальности «терапия» кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; dzhamaludinova_1995@mail.ru

Липчанская Elizaveta Викторовна, клинический ординатор по специальности «терапия» кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; lizaveto4ka.989898@gmail.com

Information about the authors:

Victoria A. Sergeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; viktoriasergeeva@mail.com

Irina V. Chelysheva, Pulmonologist, Therapist of the Department of Therapy, Clinical Hospital "RZD-Medicine" of the City of Saratov; 7a, 1st Stantsionny Proezd, Saratov, 410004, Russia; dkbsar-2@yandex.ru

Marina A. Kutina, Head of the Department of Therapy, Clinical Hospital "RZD-Medicine" of the City of Saratov; 7a, 1st Stantsionny Proezd, Saratov, 410004, Russia; dkbsar-2@yandex.ru

Fatima I. Dzhamaludinova, Clinical Resident in the Specialty "Therapy" of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; dzhamaludinova_1995@mail.ru

Elizaveta V. Lipchanskaya, Clinical Resident in the Specialty "Therapy" of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; lizaveto4ka.989898@gmail.com

Динамика респираторных изменений на фоне ингаляционного лечения тауректантом у пациентов в постковидном периоде

О.О. Воронкова[✉], voronkova.oo@gmail.com, Н.А. Николаева, Г.Б. Абдуллаева, О.Е. Буянова, Е.Ф. Рогова, Ю.Н. Беленков

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Легочный сурфактант – ключевой компонент дыхательной системы, обеспечивающий стабильность альвеол за счет снижения поверхностного натяжения, предотвращения коллапса дыхательных путей и защиты от инфекций. Его дисфункция наблюдается при тяжелых респираторных заболеваниях, включая COVID-19, ОРДС, пневмонии, ХОБЛ и бронхиальную астму. Особый интерес представляет ингаляционное применение экзогенных форм сурфактанта не только при остром COVID-19, но и в постковидном периоде.

Цель. Оценить эффективность курса ингаляций эмульсии тауректанта (Сурфактант-БЛ) через небулайзер у пациентов, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию, с сохраняющимися вентиляционными нарушениями через 3 мес. терапии в постковидный период.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию, с подтвержденными нарушениями вентиляционной функции легких и выраженными остаточными изменениями в легочной ткани, которые случайным образом были распределены в 2 группы – основная группа (n = 30) и группа сравнения (n = 30). Основная группа в дополнение к стандартной терапии постковидного синдрома получала курс ингаляций препаратом Сурфактант-БЛ дважды в день в течение 7 дней. Всем пациентам выполнялось комплексное исследование функции дыхания (спирография, бодиплетизмография и диффузионный тест) на этапе включения в исследование и через 3 мес.

Результаты. В основной группе была выявлена значимая положительная динамика по ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ФОЕ, ОЕЛ, при этом диффузионная способность легких значимо не изменилась.

Выводы. В данном исследовании была продемонстрирована эффективность применения экзогенного сурфактанта в постковидный период. Целесообразно дальнейшее проведение исследований с использованием более многочисленных групп пациентов для определения четких критериев использования ингаляционной терапии сурфактантом в постковидном периоде.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, вентиляционные нарушения, сурфактант, тауректант, ингаляционное введение

Для цитирования: Воронкова ОО, Николаева НА, Абдуллаева ГБ, Буянова ОЕ, Рогова ЕФ, Беленков ЮН. Динамика респираторных изменений на фоне ингаляционного лечения тауректантом у пациентов в постковидном периоде.

Медицинский совет. 2025;19(9):91–96. <https://doi.org/10.21518/ms2025-229>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The dynamics of respiratory changes on the background of inhalation treatment with tauractant in patients in the post-covid period

Olga O. Voronkova[✉], voronkova.oo@gmail.com, Nadezhda A. Nikolaeva, Gulnara B. Abdullaeva, Olga E. Buyanova, Elena F. Rogova, Yuri N. Belenkov

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

Abstract

Introduction. Pulmonary surfactant is a key component of the respiratory system that ensures the stability of the alveoli by reducing surface tension, preventing collapse of the respiratory tract and protecting against infections. Its dysfunction is observed in severe respiratory diseases, including COVID-19, ARDS, pneumonia, COPD and bronchial asthma. Of particular interest is the inhalation use of exogenous forms of surfactant not only in acute COVID-19, but also in the post-covid period.

Aim. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of a course of inhalation of tauractant emulsion (Surfactant-BL) through a nebulizer in patients with COVID-associated pneumonia with persistent ventilation disorders after 3 months of therapy in the post-covid period.

Materials and methods: The study included 60 patients with COVID-associated pneumonia with confirmed violations of lung ventilation and pronounced residual changes in lung tissue, who were randomly divided into 2 groups – the main group (n = 30) and the comparison group (n = 30). The main group, in addition to the standard therapy for post-covid syndrome, received a course of inhalation with Surfactant-BL twice a day for 7 days. All patients underwent a comprehensive study of respiratory function (spirometry, bodyplethysmography and diffusion test) at the stage of inclusion in the study and after 3 months.

Results. In the main group, significant positive dynamics in FEV1, FEV1/FVC, FRC, and TLC were revealed, while the diffusion capacity DLCO of the lungs did not significantly change.

Conclusion. In this study, the effectiveness of the use of an exogenous surfactant in the post-pregnancy period was demonstrated. It is advisable to continue conducting studies using more numerous groups of patients to determine clear criteria for the use of inhaled surfactant therapy in the post-covid period.

Keywords: COVID-19, pneumonia, ventilation disorders, surfactant, tauractantum, inhalation

For citation: Voronkova OO, Nikolaeva NA, Abdullaeva GB, Buyanova OE, Rogova EF, Belenkov YuN. The dynamics of respiratory changes on the background of inhalation treatment with tauractant in patients in the post-covid period. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(9):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-229>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Легочный сурфактант играет ключевую роль в работе дыхательной системы. Основной его функцией является снижение поверхностного натяжения альвеол, что облегчает процесс дыхания, предотвращает спадение дыхательных путей и обеспечивает защиту от инфекций и патогенных факторов окружающей среды [1]. При различных респираторных заболеваниях у взрослых наблюдаются нарушения гомеостаза сурфактанта [2]. Это характерно для следующих патологий: острый респираторный дистресс-синдром (включая COVID-19 [3]), пневмонии различной этиологии, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Важно отметить, что вопрос о том, являются ли нарушения гомеостаза сурфактанта причиной или следствием заболеваний, до сих пор остается дискуссионным.

В современной медицине применяются методы заместительной терапии препаратами экзогенного сурфактанта, которые показывают эффективность в лечении различных бронхолегочных заболеваний [4–6]. Особенно перспективной является ингаляционная форма введения сурфактанта [5–8], которая успешно применяется при лечении тяжелых пневмоний, включая COVID-19-ассоциированные [9, 10].

Актуальность исследования была определена высокой заболеваемостью [11, 12] и персистированием респираторных жалоб после перенесенного COVID-19 [13]. Длительное течение инфекции, особенно в тяжелой форме, с риском вторичных бактериальных инфекций или прогрессирования интерстициальных изменений легочной ткани, заставляет разрабатывать более эффективные методики лечения. Успешное применение экзогенных форм сурфактанта в острый период COVID-инфекции [14, 15] позволило нам предположить его эффективность и в постковидном периоде.

Таурактант (Сурфактант-БЛ) – высокоочищенный природный сурфактант из легкого крупного рогатого скота. Он является комплексом веществ из смеси фосфолипидов и сурфактант-ассоциированных белков [16, 17]. Данный препарат восстанавливает содержание фосфолипидов на поверхности альвеолярного эпителия, стимулирует вовлечение в дыхание дополнительных участков легочной паренхимы и способствует удалению вместе с мокротой токсических веществ и инфекционных возбудителей из альвеолярного пространства. Также он повышает

активность альвеолярных макрофагов и угнетает экспрессию и экскрецию цитокинов полиморфноядерными лейкоцитами и эозинофилами. Кроме того, таурактант улучшает мукоцилиарный клиренс и стимулирует синтез эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа, а также защищает альвеолярный эпителий от повреждений химическими и физическими агентами, восстанавливает функции локального врожденного и адаптивного иммунитета. Экспериментально показано, что после однократного интратрахеального введения препарата Сурфактант-БЛ его содержание в легких через 6–8 ч снижается и достигает исходной величины спустя 12 ч. Препарат полностью метаболизируется в легких альвеолоцитами II типа и альвеолярными макрофагами и не накапливается в организме.

Цель исследования – оценить эффективность курса ингаляций эмульсии таурактанта (сурфактант-БЛ) через небулайзер у пациентов, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию, с сохраняющимися вентиляционными нарушениями через 3 мес. терапии в постковидный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 18 лет до 82 лет, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию, с подтвержденными нарушениями вентиляционной функции легких (по данным бодиплетизмографии (БПГ) и оценки диффузионной способности легких (DLCO), выраженными остаточными изменениями в легочной ткани (по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК)). Дизайн исследования представлен на *рис. 1*.

Критериями не включения были противопоказания к применению препарата: нарушения газообмена, связанные с декомпенсированной левожелудочковой сердечной недостаточностью; нарушения газообмена, вызванные тяжелой бронхообструкцией; детский возраст до 18 лет, т. к. клинические испытания в данной возрастной группе не проводились, и дозы не определены; синдром утечки воздуха.

После включения пациентов в исследование была проведена рандомизация в соотношении 1:1 с использованием программы онлайн-сервиса для рандомизации¹. Пациенты были распределены в две группы: основная группа (n = 30) в дополнение к стандартной терапии, согласно временным методическим рекомендациям [18],

¹ www.random.org.

получала курс ингаляций 2 раза в день через небулайзер эмульсии сурфактанта по следующей схеме: с первого по седьмой день ингаляции эмульсии сурфактанта (75 мг) при добавлении к препарату 5 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия и тщательном перемешивании и через 12 ч.

Группа сравнения (n = 30) получала только стандартную терапию развившихся осложнений согласно временным методическим рекомендациям [18].

Для введения препарата таурактант (Сурфактант БЛ) использовался небулайзер Omron.

Для оценки эффективности был проведен анализ показателей вентиляции легких по данным спирометрии, БПГ и исследования DLCO, которые были оценены до начала лечения и через 3 мес. наблюдения, а также МСКТ ОГК в те же сроки. Исследование проводилось с учетом международных стандартов и рекомендаций российского респираторного общества [19–23].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе включения в исследование значимых различий по вентиляционным параметрам между группами выявлено не было. Через 3 мес. в основной группе был выявлен значимый прирост следующих показателей – ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОЕЛ, ФОЕ, ОФВ₁, в группе сравнения значимой динамики данных параметров выявлено не было (табл. 1).

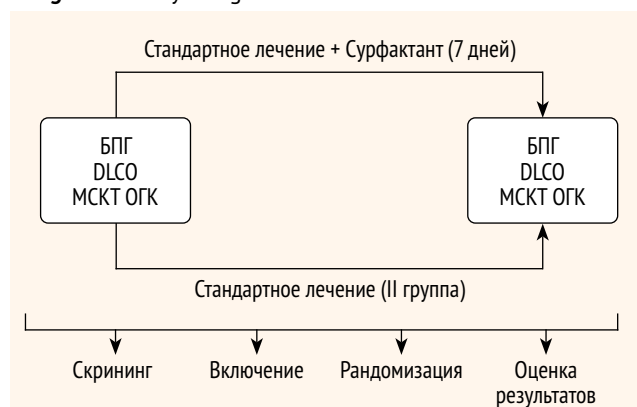
Однако в обеих группах значимой динамики DLCO выявлено не было (табл. 2, рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у пациентов, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию, с сохраняющимися вентиляционными нарушениями в постковидном периоде, продемонстрировано значимое улучшение

Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design



БПГ – бодиплетизмография; DLCO – оценка диффузионной способности легких; МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

Таблица 1. Динамика респираторных показателей в обеих группах

Table 1. Changes in respiratory findings in both groups

Показатель		Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)	p
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	Исходно	64,00 [62,50–66,50]	63,00 [61,00; 65,00]	0,150
	Через 3 мес.	72,00 [68,50; 73,50]	65,00 [61,50; 67,50]	<0,001
	p	<0,001	0,138	
ОЕЛ, %	Исходно	60,00 [51,00; 65,00]	52,00 [41,50; 65,00]	0,380
	Через 3 мес.	71,00 [69,00; 72,00]	55,00 [47,50; 62,50]	<0,001
	p	<0,001	1,000	
ФОЕ, %	Исходно	65,00 [59,00; 71,00]	60,00 [58,50; 64,00]	0,134
	Через 3 мес.	75,00 [68,00; 76,00]	59,00 [50,50; 64,50]	< 0,001
	p	0,019	0,307	
ОФВ ₁ , %	Исходно	61,60 ± 13,92	65,07 ± 9,21	0,428
	Через 3 мес.	73,93 ± 9,25	65,20 ± 12,71	0,040
	p	0,018	0,977	

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 сек; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких.

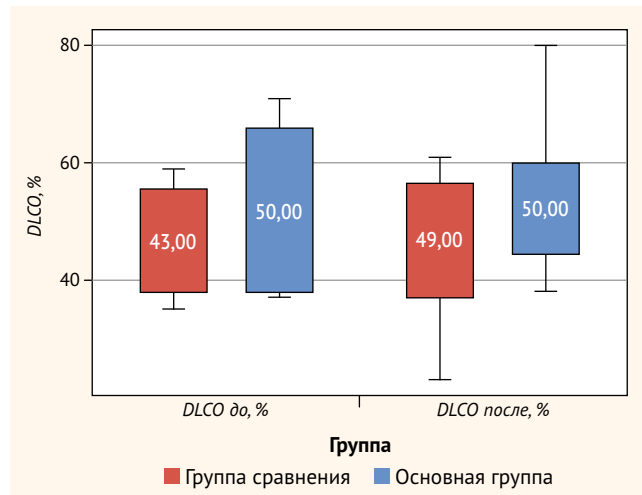
Таблица 2. Анализ динамики DLCO, % в зависимости от группы

Table 2. Analysis of %DLCO changes by group

Группа	Этапы наблюдения				p
	DLCO до, %		DLCO после, %		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Основная группа	50,00	38,00–66,00	50,00	44,50–60,00	0,950
Группа сравнения	43,00	38,00–55,50	49,00	37,00–56,50	0,804
P	0,244		0,213		–

● **Рисунок 2.** Анализ динамики DLCO, % в зависимости от группы

● **Figure 2.** Analysis of % DLCO changes by group



DLCO – оценка диффузионной способности легких

вентиляционных показателей после применения экзогенного сурфактанта. Однако значимой динамики диффузионной способности легких отмечено не было, что может быть связано с формированием фибротических изменений.

Особый интерес в исследовании представляют пациенты, вероятно, уже имевшие патологию респираторной системы до COVID-ассоциированного поражения легких. В ряде случаев низкие показатели вентиляции могли быть обусловлены наличием хронического респираторного заболевания (ХОБЛ или сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ), что в дальнейшем и было подтверждено при наблюдении и подборе базисной терапии уже после окончания исследования. При этом следует отметить, что именно в данной группе пациентов был отмечен выраженный эффект от ингаляционной терапии таурактантом, что, конечно, учитывая малочисленность группы, требует дальнейшего изучения. Также в обеих группах были единичные пациенты, имевшие ранее фибротические изменения, по данным МСКТ ОГК, а по данным анамнеза – сухой кашель и одышку на привычных для себя больших физических нагрузках. Именно эти пациенты на момент терапии, связанной с COVID-ассоциированным поражением, демонстрировали дальнейшее прогрессирование снижения вентиляционных показателей и DLCO, а также медленного прогрессирования отрицательной

рентгенологической динамики в виде диффузных фибротических изменений.

Также обращало на себя внимание выявление малочисленных пациентов с минимальными респираторными жалобами, практически сохранными вентиляционными показателями и минимальными изменениями функциональных тестов, однако при наличии значимых изменений, по данным МСКТ ОГК, соответствовавших КТ 2–3. Данные пациенты продемонстрировали достаточно быстрый ответ и быстрое разрешение рентгенологической картины.

В данном исследовании впервые была изучена динамика вентиляционных показателей у пациентов с постковидным синдромом на фоне лечения экзогенным сурфактантом. В литературе имеются описания единичных клинических случаев его применения в отдаленном периоде инфекции COVID-19 [24, 25], а также немногочисленные исследования. В исследование Л.Ш. Дудченко и соавт. [26] были включены 12 пациентов, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию с двусторонним поражением легких. Оценивалась динамика клинических симптомов (кашель, одышка, утомляемость), показатели функции внешнего дыхания (резервный объем выдоха, пиковая объемная скорость выдоха, сатурация), а также результаты функциональных тестов (6-минутный шаг-тест) и психоэмоционального состояния (шкалы тревоги и депрессии). После курса ингаляций Сурфактанта-БЛ в составе комплексной реабилитации наблюдалось значимое улучшение всех перечисленных показателей, включая увеличение сатурации в покое, снижение де-сатурации при нагрузке и рост толерантности к физической активности.

ВЫВОДЫ

Целесообразно дальнейшее проведение исследований с использованием более многочисленных групп пациентов, с разделением на типы вентиляционных нарушений для дальнейшего внедрения в клиническую практику ингаляционной сурфактант-терапии с использованием зарегистрированного лекарственного препарата Сурфактант-БЛ (МНН Таурактант, ООО «Биосурф», Россия) в комплексной терапии постковидного синдрома.

Поступила / Received 20.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2025

Принята в печать / Accepted 12.05.2025

Список литературы / References

1. Epaud R, Ikegami M, Whitsett JA, Jobe AH, Weaver TE, Akinbi HT. Surfactant protein B inhibits endotoxin-induced lung inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28(3):373–378. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0071OC>.
2. Milad N, Morissette MC. Revisiting the role of pulmonary surfactant in chronic inflammatory lung diseases and environmental exposure. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2021>.
3. Herman L, De Smedt SC, Raemdonck K. Pulmonary surfactant as a versatile biomaterial to fight COVID-19. *J Control Release*. 2022;342:170–188. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.023>.
4. Розенберг ОА. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(1):50–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>.
5. Rosenberg OA. Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care (a Literature Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):50–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>.
6. 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>.
7. Meng SS, Chang W, Lu ZH, Xie JF, Qiu HB, Yang Y, Guo FM. Effect of surfactant administration on outcomes of adult patients in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0761-y>.

7. Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders. *Indian J Exp Biol*. 2013;51(1):5–22. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23441475>.
8. Татаринцева МП, Батищева ТЛ, Демидков ИН, Ароян АР, Милецкий АВ. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с применением ингаляционной терапии тауректантом. *Медицинский совет*. 2023;17(20):100–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-372>.
Tatarintseva MP, Batishcheva TL, Demidkov IN, Aroyan AR, Miletskiy AV. Complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis using inhaled tauractant therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-372>.
9. Волчкова ЕВ, Александрович ЮС, Титова ОН, Кузубова НА, Волчков ВА, Пискунов ДП и др. Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(7):352–359. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>.
Volchkova EV, Alexandrovich YuS, Titova ON, Kuzubova NA, Volchkov VA, Piskunov DP et al. Pulmonary surfactant in the complex treatment of severe pneumonia associated with COVID-19. Efficacy markers. *PMJ. Medical Review*. 2022;6(7):352–359. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>.
10. Busani S, Dall'Ara L, Tonelli R, Cline E, Munari E, Venturelli S et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620951043. <https://doi.org/10.1177/1753466620951043>.
11. Окладников СМ, Никитина СЮ (ред.). *Здравоохранение в России. 2023: статистический сборник*. М.: Росстат; 2023. 181 с. Режим доступа: <http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>.
12. Баймухамбетова ДВ, Горина АО, Румянцев МА, Шихалева АА, Эль-Тарави ЯА, Бондаренко ЕД и др. Постковидное состояние у взрослых и детей. *Пульмонология*. 2021;31(5):562–570. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570>.
Baimukhambetova DV, Gorina AO, Rumyantsev MA, Shikhaleva AA, El-Taravi YaA, Bondarenko ED et al. Post-covid condition in adults and children. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):562–570. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570>.
13. 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>.
14. 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>.
15. Баутин АЕ, Аптекар ВВ, Лапшин КБ, Семенов АП, Минеева ЕВ, Анохина НА и др. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Трансляционная медицина*. 2020;7(6):55–64. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64>.
Bautin AE, Aptekar VV, Lapshin KV, Semenov AP, Mineeva EV, Anokhina NA et al. Exogenous surfactant in the treatment of severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus. *Translational Medicine*. 2020;7(6):55–64 (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64>.
16. Heching M, Lev S, Shitenberg D, Dicker D, Kramer MR. Surfactant for the Treatment of ARDS in a Patient With COVID-19. *Chest*. 2021;160(1):e9–e12. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.028>.
17. Аверьянов АВ, Клыпа ТВ, Балионис ОИ, Бычинин МВ, Черняк АВ, Троицкий АВ и др. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. *Медицинский совет*. 2020;(17):75–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
Averyanov AV, Klypa TV, Balionis OI, Bychinin MV, Cherniakov AV, Troitskiy AV et al. Inhaled surfactant in patients with covid-19 who took high-flow oxygen: the results of a retrospective analysis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
18. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)»*. Режим доступа: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/profilaktika-diagnostika-i-lechenie-novoj-koronavirusnoj-infekcii-covid-19-versiya-15-22.02.2022.pdf>.
19. Каменева МЮ, Черняк АВ, Айсанов ЗР, Перельман ЮМ, Приходько АГ, Чушкин МИ и др. *Спирометрия: методические рекомендации*. М.; 2023. 64 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf.
20. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>.
21. 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>.
22. 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>.
23. 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. *Практическая пульмонология*. 2020;(1):104–106. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf.
Aisanov ZR, Kalmanova EN, Kameneva MYu, Kiryukhina LD, Lukina OF, Naumenko JK et al. Recommendations of the Russian Respiratory Society on scientific research of the treatment system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1. from 05.19.2020. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2020;(1):104–106. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf.
24. Шаповалов КГ, Лукьянов СА, Коннов ВА, Розенберг ОА. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(5):7–13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>.
Shapovalov KG, Lukyanov SA, Konnov VA, Rozenberg OA. Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(5):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>.
25. Стуликова ИЮ, Цветкова АВ, Конева ЕС, Шаповаленко ТВ. Клинический случай применения ингаляционной сурфактант-терапии при тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии на 2-м этапе реабилитационного лечения. *Медицинский совет*. 2021;(16):78–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-78-84>.
Stulikova IYu, Tsvetkova AV, Koneva ES, Shapovalenko TV. Clinical case of nebulized surfactant therapy for severe COVID-19-associated pneumonia at the 2nd stage of rehabilitation treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-78-84>.
26. Дудченко ЛШ, Беляева СН, Соловьева ЕА, Кожемяченко ЕН. Препарат легочного сурфактанта в реабилитации больных, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2023;29(2):10–12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/preparat-legochnogo-surfaktanta-v-reabilitatsii-bolnyh-pereneshih-covid-assotsirovannuyu-pnevmoniyu>.
Dudchenko LSh, Belyaeva SN, Solovyova EA, Kozhemyachenko EN. Pulmonary surfactant in rehabilitation of patients suffering COVID-associated pneumonia. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy*. 2023;29(2):10–12. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/preparat-legochnogo-surfaktanta-v-reabilitatsii-bolnyh-pereneshih-covid-assotsirovannuyu-pnevmoniyu>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.О. Воронкова, Ю.Н. Беленков

Концепция и дизайн исследования – О.О. Воронкова

Написание текста – О.О. Воронкова, Н.А. Николаева

Сбор и обработка материала – О.О. Воронкова, Г.Б. Абдуллаева, О.Е. Буянова, Е.Ф. Рогова

Обзор литературы – О.О. Воронкова

Анализ материала – О.О. Воронкова, Н.А. Николаева, Г.Б. Абдуллаева, О.Е. Буянова, Е.Ф. Рогова

Статистическая обработка – О.О. Воронкова, Н.А. Николаева

Редактирование – О.О. Воронкова, Н.А. Николаева

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Н. Беленков

Contribution of authors:*Concept of the article* – Olga O. Voronkova, Yuri N. Belenkov*Study concept and design* – Olga O. Voronkova*Text development* – Olga O. Voronkova, Nadezhda A. Nikolaeva*Collection and processing of material* – Olga O. Voronkova, Gulnara B. Abdullaeva, Olga E. Buyanova, Elena F. Rogova*Literature review* – Olga O. Voronkova*Material analysis* – Olga O. Voronkova, Nadezhda A. Nikolaeva, Gulnara B. Abdullaeva, Olga E. Buyanova, Elena F. Rogova*Statistical processing* – Olga O. Voronkova, Nadezhda A. Nikolaeva*Editing* – Olga O. Voronkova, Nadezhda A. Nikolaeva*Approval of the final version of the article* – Yuri N. Belenkov**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.**Информация об авторах:****Воронкова Ольга Олеговна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной 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; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; voronkova.oo@gmail.com**Николаева Надежда Андреевна**, аспирант, ассистент кафедры госпитальной 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; <https://orcid.org/0000-0001-8907-8370>**Абдуллаева Гульнара Бурхановна**, к.м.н., врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>**Буянова Ольга Евгеньевна**, к.м.н., врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2**Рогова Елена Филимоновна**, врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2**Беленков Юрий Никитич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной 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; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>**Information about the authors:****Olga O. Voronkova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; voronkova.oo@gmail.com**Nadezhda A. Nikolaeva**, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8907-8370>**Gulnara B. Abdullaeva**, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist of University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>**Olga E. Buyanova**, Pulmonologist of University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia**Elena F. Rogova**, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department at Hospital Therapy Clinic, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia**Yuri N. Belenkov**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у пациентов с коронавирусной инфекцией на дореанимационном этапе

З.М. Мерзоева^{1,2}, zamira.merzhoeva@bk.ru, **А.И. Ярошецкий^{1,3}**, **Н.А. Царева^{1,2}**, **Н.В. Трушенко^{1,2}**, **Г.С. Нуралиева¹**, **В.В. Гайнитдинова¹**, **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

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

Резюме

Введение. Эпидемия коронавирусной инфекции, которая началась в 2019 г. и быстро распространилась по всему миру, характеризовалась вирусной пневмонией и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью.

Цель. Оценить эффективность применения неинвазивной вентиляции легких у пациентов с острой дыхательной недостаточностью на фоне коронавирусной инфекции на этапе, предшествующем переводу в отделение реанимации.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции и острой дыхательной недостаточностью. Для анализа демографические, клинические и лабораторные данные собирались при поступлении, а показатели дыхательной функции фиксировались как до начала неинвазивной вентиляции легких, так и в первые сутки ее применения.

Результаты. У большинства пациентов неинвазивная вентиляция легких оказалась успешной, однако часть пациентов потребовала перевода в отделение реанимации из-за ее неэффективности. Общая смертность в исследуемой группе была значительной. Пациенты, у которых неинвазивная вентиляция легких не дала результата, были старше, имели более высокую частоту дыхания и уровни некоторых биохимических маркеров при поступлении. Через несколько часов после начала неинвазивной вентиляции легких у этих пациентов наблюдались более высокие показатели минутной вентиляции и вентиляционного коэффициента. Выявлены факторы, которые могут служить предикторами неэффективности неинвазивной вентиляции легких, включая низкую насыщенность кислородом до начала вентиляции, повышенные значения вентиляционного коэффициента, минутной вентиляции и дыхательного объема через несколько часов после начала вмешательства.

Выводы. Таким образом, неинвазивная вентиляция легких может быть эффективным методом лечения пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью на фоне коронавирусной инфекции на дореанимационном этапе.

Ключевые слова: COVID-19, летальность, респираторная поддержка, кислородотерапия, легочная вентиляция, интенсивная терапия

Благодарности. Авторы выражают благодарность медицинскому персоналу отделений COVID-19

1-й и 4-й Университетских клинических больниц Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Для цитирования: Мерзоева ЗМ, Ярошецкий АИ, Царева НА, Трушенко НВ, Нуралиева ГС, Гайнитдинова ВВ, Авдеев СН. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у пациентов с коронавирусной инфекцией на дореанимационном этапе. *Медицинский совет.* 2025;19(9):98–105. <https://doi.org/10.21518/ms2025-119>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in patients with coronavirus infection at the pre-resuscitation stage

Zamira M. Merzhoeva^{1,2}, zamira.merzhoeva@bk.ru, **Andrey I. Yaroshetskiy^{1,3}**, **Natalya A. Tsareva^{1,2}**, **Natalia V. Trushenko^{1,2}**, **Galiya S. Nuralieva¹**, **Viliya V. Gaynitdinova¹**, **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

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

Abstract

Introduction. The coronavirus epidemic, which began in 2019 and quickly spread throughout the world, was characterized by viral pneumonia and acute hypoxemic respiratory failure.

Aim. To evaluate the effectiveness of non-invasive ventilation in patients with acute respiratory failure due to coronavirus infection at the pre-intensive care unit stage.

Materials and methods. A retrospective cohort study included patients with confirmed coronavirus infection and acute respiratory failure. Demographic, clinical, and laboratory data were collected at admission, while respiratory parameters were recorded both before the initiation of noninvasive ventilation and during the first 24 hours of its application.

Results. For most patients, noninvasive ventilation was successful, but some required transfer to the intensive care unit due to its ineffectiveness. Overall mortality in the study group was significant. Patients for whom non-invasive ventilation was ineffective were older and had higher respiratory rates and levels of certain biochemical markers upon admission. A few hours after the initiation of noninvasive ventilation, these patients demonstrated higher minute ventilation and ventilatory ratio values. Factors identified as potential predictors of noninvasive ventilation failure included low oxygen saturation before ventilation, elevated ventilatory ratio, increased minute ventilation, and tidal volume several hours after the intervention began.

Conclusion. Thus, noninvasive ventilation can be an effective treatment for patients with acute hypoxemic respiratory failure caused by coronavirus infection at the pre-intensive care unit stage.

Keywords: COVID-19, coronavirus disease, mortality, respiratory support, oxygen therapy, lung ventilation, intensive care

Acknowledgments. The authors would like to thank the medical staff of the COVID-19 departments of the 1st and 4th University Clinical Hospitals of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University).

For citation: Merzhoeva ZM, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, Trushenko NV, Nuralieva GS, Gaynitdinova VV, Avdeev SN. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in patients with coronavirus infection at the pre-resuscitation stage. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(9):98–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-119>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия коронавирусной инфекции (COVID-19), которая началась в 2019 г. и быстро распространилась по всему миру, характеризовалась вирусной пневмонией и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью (ОДН) [1]. Пациентам, которые не реагируют на традиционную кислородотерапию, может быть назначена высокопоточная оксигенотерапия (ВПО), неинвазивная вентиляция (НИВЛ) или инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) [2, 3]. До пандемии COVID-19, за исключением состояний, при которых применение НИВЛ продемонстрировало пользу (например, при хронической обструктивной болезни легких, сердечной недостаточности и в послеоперационном периоде), использование неинвазивной респираторной поддержки в качестве стратегии лечения ОРДС было спорным [4]. Стратегии неинвазивной оксигенации, которые могли бы, по крайней мере, безопасно избавить пациентов от ИВЛ, имеют большое значение [5]. Однако существовали серьезные опасения, что ВПО или НИВЛ могут быть опасны для медицинских работников из-за передачи SARS-CoV-2 аэрозольным путем, в то время как данные об эффективности неинвазивных методов лечения ограничены [6]. Исследования показали, что применение НИВЛ не было связано с выделением аэрозоля [7], однако правильная подгонка маски имеет решающее значение для предотвращения утечек, связанных с рассеиванием вирусного аэрозоля [8]. Было также показано, что при использовании ВПО образуются аэрозоли, однако большинство из них исходило от высокоточного устройства, а не от пациента [9].

Показаниями к применению НИВЛ являются ЧДД ≥ 25 в минуту, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс,

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ мм рт.ст., $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт.ст.; $\text{pH} < 7,35$ [10]. Важным аспектом НИВЛ являются средства доставки данного вида терапии, чаще всего применялись маски (ороназальные или полнолицевые) или шлем. Использование масок показало ряд преимуществ, включая быструю стабилизацию газообмена и вентиляции [11, 12], а также улучшало показатели смертности пациентов с COVID-19 по сравнению с теми, кому первоначально проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [13]. Другая альтернатива – шлем, является одной из наиболее часто используемых стратегий НИВЛ. К преимуществам относят обеспечение адекватной кислородной поддержки [14] и снижение уровня рассеивания аэрозоля.

Еще одним преимуществом НИВЛ является возможность ее проведения вне отделения интенсивной терапии.

Цель исследования – оценить эффективность применения НИВЛ при острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование, проведенное в отделениях по уходу за больными COVID-19 двух университетских клинических больниц. Всего рассмотрено 297 пациентов с COVID-19 и ОДН, из которых 61 пациент был включен в окончательную когорту. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (номер 16–20). Поскольку это было ретроспективное исследование, требование информированного согласия было отменено. Авторы проанализировали всех пациентов в возрасте ≥ 18 лет с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, поступивших в общие палаты (вне отделений интенсивной терапии)

для лечения ОДН. Критериями включения были потребность в кислороде более 6 л/мин для поддержания насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) выше 92% и симптомы дыхательной недостаточности (одышка, тахипноэ и участие вспомогательных дыхательных мышц в акте дыхания ($mm.sternocleidomastoideus$, $mm.scalenii$)). Критерии исключения – необходимость немедленной интубации трахеи, продолжительность НИВЛ менее 60 мин, хронические респираторные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, синдром гиповентиляции ожирения и т. д.) и нестабильная гемодинамика (требующая поддержки вазопрессорными препаратами и/или опасные для жизни нарушения сердечного ритма). Все включенные пациенты находились в изолированных палатах с нормальным атмосферным давлением. Демографические данные, сопутствующие заболевания и клиничко-лабораторные данные регистрировали при поступлении, а респираторные параметры регистрировали до начала НИВЛ и в первые сутки применения НИВЛ. Использовали аппараты НИВЛ, оснащенные воздушно-кислородным смесителем (Trilogy 202, Philips Respironics, США), и невентируемые ороназальные маски; экспираторный патрубок контура был оснащен антимикробным фильтром. Измеряли периферическое насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2), частоту дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО), парциальное давление кислорода в артериальной крови ($PaCO_2$), парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и отмечали видимую работу вспомогательных дыхательных мышц ($mm.sternocleidomastoideus$, $mm.scalenii$) на комнатном воздухе перед началом НИВЛ.

Все пациенты находились в положении лежа на животе (самостоятельно лежа) не менее 12 ч в день. Также собирали следующие данные: время от появления симптомов, демографические данные, сопутствующие заболевания, некоторые лабораторные показатели в день начала НИВЛ (количество лейкоцитов, количество лимфоцитов, С-реактивный белок, D-димер), компьютерная томография (КТ) грудной клетки при поступлении с градацией тяжести поражения легких путем расчета процента матово-стеклянных затемнений и/или консолидации (менее 25% – КТ1, 25–50% – КТ2, 50–75% – КТ3, более 75% – КТ4). Рассчитывали соотношение PaO_2/FiO_2 , минутную вентиляцию легких (МВ), соотношение PaO_2/FiO_2 и вентиляционное отношение (ВО), определенное как [минутная вентиляция легких (мл/мин) \times $PaCO_2$ (мм рт. ст.)] / предсказанная масса тела (кг) \times 100 \times 37,5 мм рт. ст.] до начала НИВЛ [7].

Первичной конечной точкой считали частоту неудач НИВЛ и летальность. Неудача НИВЛ определялась как использование инвазивной искусственной вентиляции легких после НИВЛ по любой причине. Сравнивали подгруппы успеха НИВЛ и неудачи НИВЛ. Вторичными результатами были изменения PaO_2/FiO_2 и ВО на следующий день после начала НИВЛ.

Все пациенты в исследовании получали антибиотики (моксифлоксацин или цефтриаксон), гидроксихлорохин (400 мг/день *per os*) и азитромицин (500 мг/день *per os*).

Статистический анализ

Использовали описательную статистику для обобщения клинических данных. Результаты представлены в виде медиан и межквартильных размахов (25–75-й процентиля). Категориальные переменные представлены в виде чисел и процентов. Использовали критерий хи-квадрат для сравнения различий между категориальными переменными перекрестных таблиц. Использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения числовых данных в подгруппах пациентов и тест Фридмана для сравнения динамических изменений внутри группы. Нулевая гипотеза была отклонена при $p < 0,05$. Анализ проведен с помощью программы SPSS Statistics v 22.0 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего 297 пациентов с COVID-19 и ОДН были обследованы и 61 пациент был включен в окончательную когорту. Основные характеристики пациентов приведены в *табл. 1, 2*.

Степень поражения легких по данным компьютерной томографии при поступлении представлена в *табл. 3*. Пациенты обеих групп не различались по данной характеристике.

До начала НИВЛ медиана PaO_2/FiO_2 составляла 164,0 (131,3–200,0) мм рт. ст. У 45 пациентов использовали режим CPAP (давление было установлено на уровне 10,0 (9,7–12,2) см H_2O). У 16 пациентов использовали режим PSV (давление на вдохе составляло 20,0 (17,8–22,4) см H_2O и ПДКВ 9,9 (9,8–10,3) см H_2O). НИВЛ оказалась успешной у 44 из 61 пациента (72,1%), 17 пациентов, у которых НИВЛ оказалась неэффективной, были переведены в отделение интенсивной терапии и затем интубированы (*рисунк*). Причинами перевода на ИВЛ были снижение уровня сознания (11,8%), истощение (17,6%) и рефрактерная гипоксемия (70,6%).

Среди 17 пациентов, которые были переведены на ИВЛ, 15 умерли (88,2%). Общий уровень летальности составил 24,6%. Продолжительность ИВЛ была короче в группе с неудачей НИВЛ – 3,0 (2,5–8,0) дня против 8,0 (6,3–11,0) дня в группе с успехом НИВЛ ($p = 0,003$). Все пациенты с успехом НИВЛ были выписаны из больницы без необходимости в кислородной поддержке. Пациенты, у которых НИВЛ оказалась неэффективной, были старше (68,0 (61,5–71,5) года против 61,0 (51,0–67,0) года, $p = 0,018$) и имели более высокую частоту дыхания (26 (24–30) вдохов/минуту против 24 (20–26) вдохов/минуту, $p = 0,049$), $PaCO_2$ (36,0 (30,8–39,8) мм рт. ст. против 31,0 (29,4–33,8) мм рт. ст., $p = 0,048$) и уровни D-димера в сыворотке крови (1832 (1275–1258) нг/мл против 881 (682–1163) нг/мл, $p < 0,0001$) до НИВЛ.

Через 3 ч НИВЛ у больных с неудачей НИВЛ были более высокая минутная вентиляция (15,8 (12,9–17,7) л/мин против 12,9 (10,8–14,2) л/мин, $p = 0,008$) и вентиляционный коэффициент (1,88 (1,43–2,37) против 1,38 (1,10–1,73), $p = 0,005$) (*табл. 4*).

С помощью ROC-анализа выявлены предикторы неудачи НИВЛ.

- **Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики обследованных пациентов
 ● **Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the examined patients

Характеристики пациентов	Все пациенты (n = 61)	Успех НИВЛ (n = 44)	Неудача НИВЛ (n = 17)	p
Возраст, годы	62,0 (53,0–70,0)	61,0 (51,0–67,0)	68,0 (61,5–71,5)	0,018
Мужчины, n (%)	37 (60,7)	27 (61,4)	10 (58,8)	0,856
Индекс массы тела, кг/м ²	31,7 (28,9–35,2)	31,3 (28,9–35,0)	33,5 (28,6–36,1)	0,670
Дни от начала заболевания	12 (9–14)	12 (9–15)	12 (9–14)	0,840
Сопутствующие заболевания, n (%)				0,856
Артериальная гипертензия, n (%)	29 (47,5)	21 (47,7)	8 (47,1)	
Сахарный диабет, n (%)	8 (13,1)	5 (11,4)	3 (17,6)	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	3 (4,9)	2 (4,5)	1 (5,9)	
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (3,3)	1 (2,3)	1 (5,9)	
Прием ингибиторов АПФ или БРА, n (%)	18 (29,5)	14 (31,8)	4 (23,5)	0,364

Примечание: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна – Уитни или χ^2 и точного критерия Фишера в зависимости от типа данных.

- **Таблица 2.** Клинико-лабораторные характеристики пациентов до начала неинвазивной вентиляции легких
 ● **Table 2.** Clinical and laboratory characteristics of patients before initiation of non-invasive ventilation (NIV)

Характеристики пациентов	Все пациенты (n = 61)	Успех НИВЛ (n = 44)	Неудача НИВЛ (n = 17)	p
От начала заболевания до госпитализации, дни	12 [9–14]	12 [9–15]	12 [9–14]	0,840
SpO ₂ на воздухе, %	74 (72–78)	75 (73–80)	72 (67–75)	0,008
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	164 (131,3–200,0)	161,7 (131,6–210,0)	166,0 (127,3–184,5)	0,367
PaCO ₂ , mmHg	32,0 (29,4–36,0)	31,0 (29,4–33,8)	36,0 (30,8–39,8)	0,048
ЧДД 1/мин	25 (20–28)	24 (20–26)	26 (24–30)	0,049
ЧСС, уд/мин	84 (77–95)	85 (74–85)	87 (75–97)	0,367
C-реактивный белок, мг/л	134,5 (80,9–214,8)	126,0 (71,5–168,3)	191,5 (102,0–278,0)	0,082
D-димер, µg/mL	1,00 (0,74–1,45)	0,88 (0,68–1,16)	1,83 (1,27–12,5)	0,002
Лейкоциты, тыс/мкл	7,4 (5,6–9,9)	7,3 (5,8–9,2)	9,7 (4,1–11,3)	0,510
Лимфоциты, тыс/мкл	0,9 (0,6–1,3)	1,0 (0,7–1,3)	0,6 (0,4–0,7)	0,153

Примечание: данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна – Уитни.

- **Таблица 3.** Степень поражения легких по данным компьютерной томографии при поступлении
 ● **Table 3.** Lung injury severity CT score on admission

КТ, % поражения легких	Все пациенты (n = 61)	Успех НИВЛ (n = 44)	Неудача НИВЛ (n = 17)	p
КТ1	2	2 (4,5)	0	0,514
КТ2	14	10 (22,7)	4 (23,5)	
КТ3	27	21 (47,7)	6 (35,3)	
КТ4	18	11 (25)	7 (41,2)	

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), p между группами рассчитано методом χ^2 и точного критерия Фишера.

D-димер до НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ; площадь под кривой ROC – 0,82 (95% ДИ 0,64–1,00), p = 0,002, чувствительность 82%, специфичность 80%, точка отсечения > 1,20 мкг/мл (рис. 1А). SpO₂ до НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ; площадь под кривой ROC – 0,72 (95% ДИ 0,57–0,87), p = 0,008, чувствительность – 94%,

специфичность – 25%, точка отсечения менее 80% (рис. 1В). Вентиляционный коэффициент через 3 ч от начала НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ. Площадь под кривой – 0,73 (95% ДИ 0,60–0,86), p = 0,005, чувствительность – 100%, специфичность – 41%, точка отсечения более 1,27 (рис. 1С). Минутная вентиляция через 3 ч от начала НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ. Площадь под кривой – 0,72 (95% ДИ 0,57–0,87), p = 0,008, чувствительность – 88%, специфичность – 43%, точка отсечения более 12 л/мин (рис. 1Д). Дыхательный объем через 3 часа от начала НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ. Площадь под кривой – 0,78 (95% ДИ 0,64–0,91), p = 0,001, чувствительность – 88%, специфичность – 43%, точка отсечения > 535 мл (рис. 1Е).

ОБСУЖДЕНИЕ

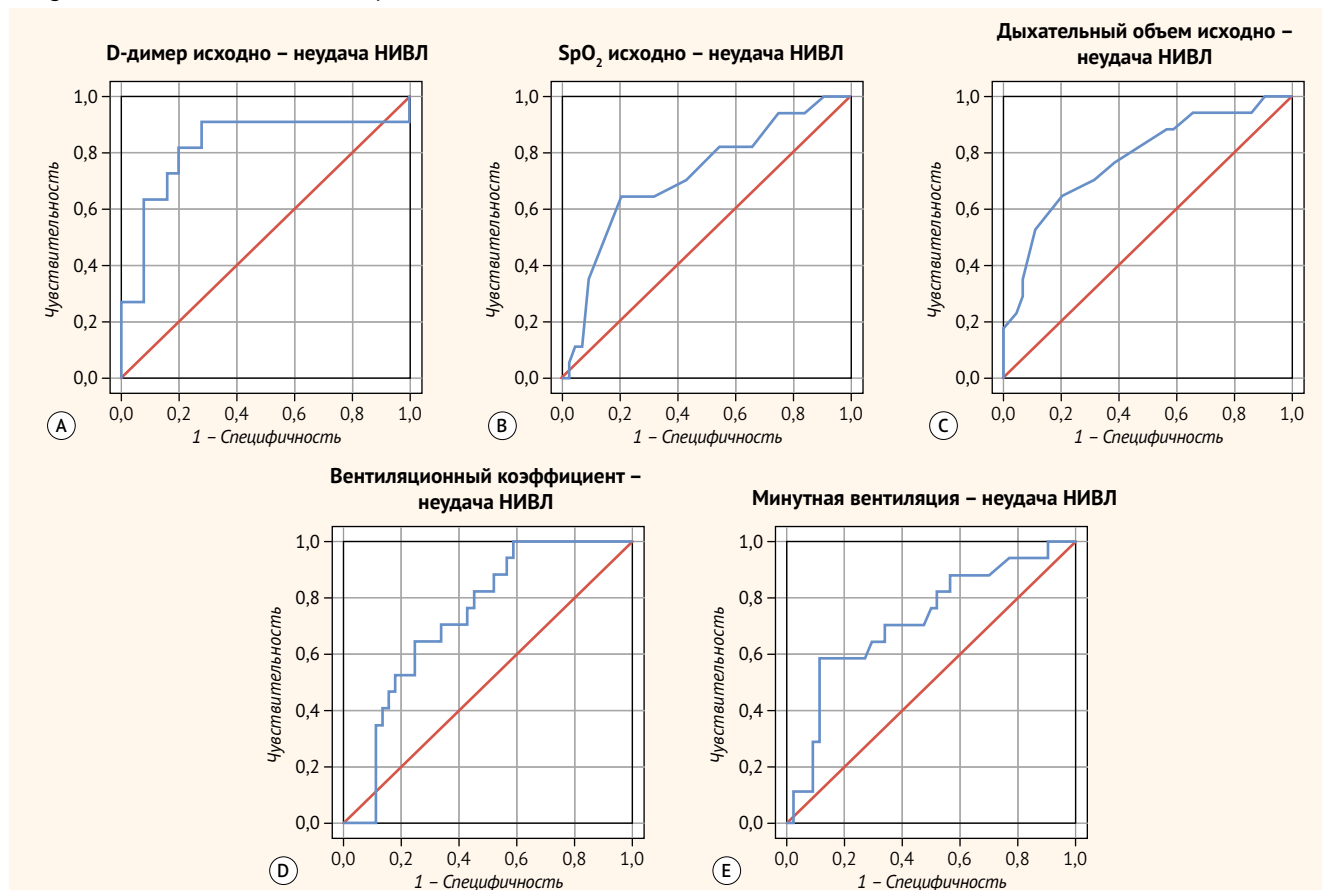
Уже в начале пандемии появились данные об улучшении состояния многих пациентов на фоне применения НИВЛ [15, 16]. Использование НИВЛ возможно при острой гипоксемической дыхательной недостаточности

- **Таблица 4.** Клинико-лабораторные характеристики пациентов через 3 ч неинвазивной вентиляции легких
- **Table 4.** Clinical and laboratory characteristics of patients 3 hours after NIV

3 ч НИВЛ	Все пациенты (n = 61)	Успех НИВЛ (n = 44)	Неудача НИВЛ (n = 17)	p
Длительность НИВЛ, дни	8 [4–11]	8,0 [6,3–11,0]	3,0 [2,5–8,0]	0,003
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	198,8 [155,2–242,4]	202,0 [157,6–244,7]	187,9 [149,3–225,2]	0,545
PaCO ₂ , мм рт. ст.	37,9 [33,7–42,0]	37,5 [33,6–41,4]	41,5 [34,5–46,3]	0,276
pH	7,38 [7,33–7,43]	7,41 [7,35–7,46]	7,39 [7,35–7,42]	0,367
Минутная вентиляция, л/мин	13,3 [10,9–15,2]	12,9 [10,8–14,2]	15,8 [12,9–17,7]	0,008
ЧДД, 1/мин	22 [18–23]	21 [18–22]	22 [22–28]	0,038
Дыхательный объем, мл/кг ИМТ	8,0 [6,9–9,3]	8,0 [6,8–8,8]	8,2 [7,1–10,0]	0,226
Вентиляционный коэффициент	1,47 [1,18–1,96]	1,38 [1,10–1,73]	1,88 [1,43–2,37]	0,005
Перевод в ОРИТ, n (%)	23 (37,7)	6 (13,6)	17 (100)	0,0001
Летальность, n (%)	15 (24,6)	0	15 (88,2)	0,0001

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; PaO₂/FiO₂ – отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой воздушной смеси; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; ИМТ – идеальная масса тела. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна – Уитни.

- **Рисунок.** ROC-кривые для прогнозирования неудачи неинвазивной вентиляции легких
- **Figure.** ROC curves for NIV failure prediction



А – по уровню Д-димера до начала НИВЛ; В – по уровню SpO₂ до начала НИВЛ; С – по дыхательному объему через 3 ч от начала НИВЛ; D – по уровню вентиляционного коэффициента через 3 ч от начала НИВЛ; Е – по уровню минутной вентиляции через 3 ч от начала НИВЛ

у пациентов с COVID-19 вне отделения интенсивной терапии и может рассматриваться как эффективное средство для улучшения оксигенации у пациентов, не реагирующих на традиционную оксигенотерапию. Около 28% наших пациентов с COVID-19 с ОДН не показали эффективности НИВЛ и потребовали интубации трахеи и перевода на

ИВЛ, летальность у данных пациентов составила 88% по сравнению с тем, когда НИВЛ была успешной. Полученные авторами результаты соответствуют недавним отчетам об использовании НИВЛ при ОДН, связанной с COVID-19, где частота неудач НИВЛ варьировала от 23 до 45% [17, 18].

Существенной разницы между группами успеха и неудачи НИВЛ в исходном уровне $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ обнаружено не было, хотя в нескольких исследованиях было показано, что низкий исходный уровень $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ является фактором риска неудачи НИВЛ [19]. Интересно, что медианные значения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ в данном исследовании были ниже, чем в когортном исследовании пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, о котором сообщили D.R. Ziehr et al. (164 против 182 мм рт. ст.) [20].

Повышенные уровни D-димера могут быть предиктором неудачи НИВЛ. В исследовании M.P. Ntalouka et al., описывающих национальную когорту пациентов с COVID-19 в критическом состоянии в Китае, повышенный уровень D-димера ($>1,5$ мг/л) при госпитализации также был индикатором высокой вероятности применения НИВЛ [21]. Было показано, что повышение уровня D-димера при COVID-19 связано с прогрессированием заболевания [22], поэтому прогрессирующее ухудшение состояния пациента может predisполагать к длительной респираторной поддержке и неудаче НИВЛ [23]. Также предикторами неэффективности НИВЛ могут быть SpO_2 до НИВЛ менее 79%; вентиляционный коэффициент через 3 ч от начала НИВЛ более 1,27; минутная вентиляция через 3 ч от начала НИВЛ более 12 л/мин; дыхательный объем через 3 ч от начала НИВЛ > 535 мл.

У пациентов, которым не помогла НИВЛ, наблюдались особенности газообмена. Это касается минутной вентиляции и вентиляционного коэффициента во время НИВЛ, что в целом может быть связано с увеличением альвеолярного мертвого пространства и нарушением выведения углекислого газа. Более высокая минутная вентиляция у пациентов с неудачей НИВЛ была обусловлена немного большим дыхательным объемом и более высокой частотой дыхания, что может увеличить риск повреждения легких [24, 25]. Время от неудачи НИВЛ и начала ИВЛ имело очень широкий диапазон, что можно объяснить разным временем от начала заболевания до начала НИВЛ, разным объемом повреждения легких и разной скоростью прогрессирования заболевания.

Ни один из работников здравоохранения, помогающих лечить пациентов с НИВЛ, не был инфицирован SARS-CoV-2 в течение периода исследования. Эти данные подтверждены другими исследованиями. В исследовании M. Oranger et al. доля медицинских работников, инфицированных SARS-CoV-2, была одинаковой до и после внедрения НИВЛ при лечении пациентов с COVID-19 (6% против 10%) [6]. В недавнем исследовании было обнаружено, что не наблюдалось увеличения концентрации аэрозольных вирусных частиц при использовании НИВЛ или ВПО по сравнению с вдыханием комнатного воздуха [26]. Все медработники, которые контактировали с пациентами, проходившими НИВЛ, использовали соответствующие средства индивидуальной защиты, состоящие из масок FFP2/FFP3, средств защиты глаз и головы, одно-разовых защитных костюмов, перчаток и бахил.

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный дизайн, однако все клинические и лабораторные параметры были собраны проспективно. Во-вторых, небольшой объем выборки исключает анализ подгрупп и многофакторный анализ из-за ограниченного количества событий. В-третьих, исследование одноцентровое (хотя оно было выполнено в двух университетских больницах) в отношении тактики проведения НИВЛ, и поэтому его результаты не могут быть экстраполированы на другие центры.

ВЫВОДЫ

Неинвазивная вентиляция легких может быть эффективной у пациентов с COVID-19 с острой гипоксической дыхательной недостаточностью вне отделения интенсивной терапии. Ни один работник здравоохранения, помогающий лечить пациентов с НИВЛ, не был инфицирован SARS-CoV-2 в течение периода исследования.

Поступила / Received 13.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2025

Принята в печать / Accepted 01.04.2025

Список литературы / References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440–e469. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363>.
- Nichol AD, O'Kane C, McAuley DF. Respiratory Support in the Time of COVID-19. *JAMA*. 2022;328(12):1203–1205. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.15229>.
- Yaroshetskiy AI, Avdeev SN, Politov ME, Nogtev PV, Beresneva VG, Sorokin YD et al. Potential for the lung recruitment and the risk of lung overdistension during 21 days of mechanical ventilation in patients with COVID-19 after noninvasive ventilation failure: the COVID-VENT observational trial. *BMC Anesthesiol*. 2022;22(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01600-0>.
- Tetaj N, De Pascale G, Antonelli M, Vargas J, Savino M, Pugliese F et al. Predictors of Mortality and Orotracheal Intubation in Patients with Pulmonary Barotrauma Due to COVID-19: An Italian Multicenter Observational Study during Two Years of the Pandemic. *J Clin Med*. 2024;13(6):1707. <https://doi.org/10.3390/jcm13061707>.
- Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerdar A, Trosini-Desert V et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001692. <https://doi.org/10.1183/13993003.201692-2020>.
- Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, Soni N, Ho K, Matthay MA et al. Physiologic Analysis and Clinical Performance of the Ventilatory Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(3):333–341. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0692OC>.
- Winslow RL, Zhou J, Windle EF, Nur I, Lall R, Ji C et al. SARS-CoV-2 environmental contamination from hospitalised patients with COVID-19 receiving aerosol-generating procedures. *Thorax*. 2022;77(3):259–267. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218035>.
- Landry SA, Barr JJ, MacDonald MI, Subedi D, Mansfield D, Hamilton GS et al. Viable virus aerosol propagation by positive airway pressure circuit leak and mitigation with a ventilated patient hood. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2003666. <https://doi.org/10.1183/13993003.2003666-2020>.
- Hamilton FW, Gregson FKA, Arnold DT, Sheikh S, Ward K, Brown J et al. Aerosol emission from the respiratory tract: an analysis of aerosol generation from oxygen delivery systems. *Thorax*. 2022;77(3):276–282. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217577>.
- Авдеев СН. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике. Комментарий к Клиническим рекомендациям по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности. *Пульмонология*. 2018;28(1):32–35. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-32-35>.
Avdeev SN. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: from clinical guidelines to the real clinical practice. Commentary on Clinical guide-

- lines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Pulmonologiya*. 2018;28(1):32–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-32-35>.
12. Pereira LFT, Dallagnol CA, Moulepes TH, Hirota CY, Kutsmi P, Dos Santos LV et al. Oxygen therapy alternatives in COVID-19: From classical to nanomedicine. *Heliyon*. 2023;9(4):e15500. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15500>.
 13. Kurtz P, Bastos LSL, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S et al. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):538–548. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06388-0>.
 14. Ing RJ, Bills C, Merritt G, Ragusa R, Bremner RM, Bellia F. Role of Helmet-Delivered Noninvasive Pressure Support Ventilation in COVID-19 Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(10):2575–2579. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.04.060>.
 15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 16. Li HC, Ma J, Zhang H, Cheng Y, Wang X, Hu ZW et al. Thoughts and practice on the treatment of severe and critical new coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He He Xi Za Zhi*. 2020;12(43):396–400. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200312-00320>.
 17. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pillocane T et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2001935. <https://doi.org/10.1183/13993003.01935-2020>.
 18. Franco C, Facciolo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2002130. <https://doi.org/10.1183/13993003.02130-2020>.
 19. Nicolini A, Tonveronachi E, Navalesi P, Antonelli M, Valentini I, Melotti RM et al. Effectiveness and predictors of success of noninvasive ventilation during H1N1 pandemics: a multicenter study. *Minerva Anestesiol*. 2012;78(12):1333–1340. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23032930>.
 20. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1560–1564. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1163LE>.
 21. Ntalouka MP, Brotis A, Mermiri M, Pagonis A, Chatzis A, Bareka M et al. Predicting the Outcome of Patients with Severe COVID-19 with Simple Inflammatory Biomarkers: The Utility of Novel Combined Scores-Results from a European Tertiary/Referral Centre. *J Clin Med*. 2024;13(4):967. <https://doi.org/10.3390/jcm13040967>.
 22. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
 23. Hill NS, Garpestad E, Schumaker G, Spoletini G. Noninvasive Ventilation for Acute Hypoxemic Respiratory Failure/ARDS – is There a Role? *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017;45(6):332–334. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2017.24.11.03>.
 24. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567–1575. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4505-2>.
 25. Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Авдеев СН, Моисеев СВ, Яворовский АГ, Бровко МЮ и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):21–29. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
 26. Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, Moiseev SV, Yavorovsky AG, Brovko MYu et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
 26. Gaeckle NT, Lee J, Park Y, Kreykes G, Evans MD, Hogan CJr. Aerosol Generation from the Respiratory Tract with Various Modes of Oxygen Delivery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(8):1115–1124. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2309OC>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **З.М. Мерзоева, С.Н. Авдеев**

Концепция и дизайн исследования – **З.М. Мерзоева, А.И. Ярошецкий, С.Н. Авдеев**

Написание текста – **Н.А. Царева, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, В.В. Гайнитдинова**

Сбор и обработка материала – **Н.А. Царева, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, В.В. Гайнитдинова**

Обзор литературы – **Н.А. Царева, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, В.В. Гайнитдинова**

Анализ материала – **З.М. Мерзоева**

Статистическая обработка – **А.И. Ярошецкий**

Редактирование – **З.М. Мерзоева, А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев**

Утверждение окончательного варианта статьи – **З.М. Мерзоева, С.Н. Авдеев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Zamira M. Merzhoeva, Sergey N. Avdeev**

Study concept and design – **Zamira M. Merzhoeva, Andrey I. Yaroshetskiy, Sergey N. Avdeev**

Text development – **Natalya A. Tsareva, Natalia V. Trushenko, Galiya S. Nuralieva, Viliya V. Gaynitdinova**

Collection and processing of material – **Natalya A. Tsareva, Natalia V. Trushenko, Galiya S. Nuralieva, Viliya V. Gaynitdinova**

Literature review – **Natalya A. Tsareva, Natalia V. Trushenko, Galiya S. Nuralieva, Viliya V. Gaynitdinova**

Material analysis – **Zamira M. Merzhoeva**

Statistical processing – **Andrey I. Yaroshetskiy**

Editing – **Zamira M. Merzhoeva, Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Natalia V. Trushenko, Galiya S. Nuralieva, Viliya V. Gaynitdinova, Sergey N. Avdeev**

Approval of the final version of the article – **Zamira M. Merzhoeva, Sergey N. Avdeev**

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:

Мерзоева Замира Магомедовна, 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, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.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; заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии Научно-исследовательского института клинической хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; dr.intensivist@gmail.com

Царева Наталья Анатольевна, к.м.н., доцент 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; заведующая лабораторией, 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

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент 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; научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания, 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

Нуралиева Галия Сериковна, к.м.н., доцент 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; galia32@yandex.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/0000-0001-9928-926X>; ivv_08@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; SPIN-код: 1645-5524; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant, 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; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Andrey I. Yaroshetskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine at the Scientific Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; dr.intensivist@gmail.com

Natalya A. Tsareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of Laboratory, 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

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, 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

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; galia32@yandex.ru

Viliya V. Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>; dr.intensivist@gmail.com

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, 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

Перспективы использования пирфенидона при идиопатическом легочном фиброзе и прогрессирующих легочных фиброзах

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

Ю.А. Левина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, yu1999levina@gmail.com

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

О.А. Суворова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>, olga.a.suvorova@mail.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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и прогрессирующие легочные фиброзы (ПЛФ) характеризуются неуклонным прогрессированием, крайне неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью. Антифибротические препараты, такие как пирфенидон и нинтеданиб, замедляют снижение легочной функции, улучшают выживаемость пациентов и являются основой в лечении ИЛФ. В последние годы активно изучается применение антифибротических препаратов при ПЛФ. Пирфенидон, обладающий антифибротическим, противовоспалительным и антиоксидантным действием, ингибирует ключевые пути фиброгенеза, включая ТФР-β. В данном обзоре представлены современные данные о применении пирфенидона при ИЛФ и ПЛФ, в т. ч. при гиперчувствительном пневмоните, силикозе, интерстициальных заболеваниях легких, ассоциированных с болезнями соединительной ткани. В работе рассмотрены механизмы действия пирфенидона, его доказательная база (включая результаты ключевых клинических исследований CAPACITY, ASCEND и RELIEF), а также данные реальной клинической практики, подтверждающие, что пирфенидон замедляет прогрессирование заболевания и снижение легочных функциональных показателей как при ИЛФ, так и ПЛФ. В сравнительной оценке пирфенидона и нинтеданиба оба препарата демонстрируют сопоставимую эффективность, однако пирфенидон имеет более предсказуемый профиль безопасности с дозозависимыми желудочно-кишечными нарушениями и фотосенсибилизацией в качестве основных нежелательных явлений. Серьезные побочные эффекты наблюдаются редко, что позволяет рассматривать пирфенидон как относительно безопасный вариант терапии. Особое внимание уделено новым стратегиям терапии, таким как комбинированное применение с нинтеданибом, использование низких доз и ингаляционных форм препарата. Приводятся рекомендации по оптимизации лечения с учетом профиля безопасности пирфенидона и индивидуальных особенностей пациентов. Обсуждаются перспективы дальнейшего использования пирфенидона при различных вариантах ПЛФ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, антифибротическая терапия, сравнительная эффективность, безопасность терапии

Для цитирования: Трушенко НВ, Левина ЮА, Лавгинова ББ, Суворова ОА, Авдеев СН. Перспективы использования пирфенидона при идиопатическом легочном фиброзе и прогрессирующих легочных фиброзах. *Медицинский совет.* 2025;19(9):107–117. <https://doi.org/10.21518/ms2025-201>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects of pirfenidone use in idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis

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

Yulia A. Levina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, yu1999levina@gmail.com

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

Olga A. Suvorova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>, olga.a.suvorova@mail.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

Both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) are characterized by steady progression, dismal prognosis and high mortality. Antifibrotic therapies such as pirfenidone and nintedanib slow the decline in lung function and improve patient survival, serving as the cornerstone of treatment for IPF. The use of antifibrotics in PPF has been actively explored in recent years. Pirfenidone, with its antifibrotic, anti-inflammatory, and antioxidant properties, inhibits key

pathways of fibrogenesis, including TGF- β -mediated mechanisms. This review presents current data on the use of pirfenidone in IPF and PPF, including hypersensitivity pneumonitis, silicosis, and interstitial lung disease associated with connective tissue diseases. The paper reviews the mechanisms of action of pirfenidone, its evidence base (including the results of the pivotal CAPACITY, ASCEND and RELIEF clinical trials) as well as data from real-world clinical practice confirming that pirfenidone slows disease progression and decline in pulmonary function parameters in both IPF and PPF. In a comparative evaluation of pirfenidone and nintedanib, both drugs demonstrate comparable efficacy, but pirfenidone has a more predictable safety profile, with dose-related gastrointestinal disturbances and photosensitization as the most common adverse events. Serious side effects are rarely observed, making pirfenidone a relatively safe treatment option. New therapeutic strategies such as combination with nintedanib, low dose and inhaled forms of the drug are emphasized. Special attention is given to treatment optimization, considering pirfenidone's safety profile and individual patient characteristics. The prospects for further applications of pirfenidone across different PPF subtypes are discussed.

Keywords: interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, comparative effectiveness, safety of therapy

For citation: Trushenko NV, Levina YuA, Lavginova BB, Suvorova OA, Avdeev SN. Prospects of pirfenidone use in idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(9):107–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-201>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее изученным фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая характеризуется гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1–3]. ИЛФ является наиболее распространенной формой идиопатических интерстициальных пневмоний [4], на его долю приходится от 17 до 37% всех случаев ИЗЛ [5]. Заболевание, как правило, имеет неуклонно прогрессирующее течение, приводя к развитию дыхательной недостаточности и смерти больного [6, 7]. Медиана продолжительности жизни пациентов с ИЛФ колеблется от 3 до 5 лет [8], а среди причин смерти на первом месте стоит дыхательная недостаточность [9].

Прогрессирующие легочные фиброзы (ПЛФ) являются отдельной группой ИЗЛ, характеризующихся признаками легочного фиброза, ухудшением симптомов, снижением функции легких, рентгенологическим прогрессированием, плохим ответом на лечение, низким качеством жизни и высокой летальностью [10]. Доля пациентов с ИЗЛ, у которых развивается ПЛФ, по оценкам исследований, составляет 13–40% [2, 11]. В эту группу входят такие заболевания, как ИЗЛ на фоне заболеваний соединительной ткани (ИЗЛ-СЗСТ) [12]; ИЗЛ, вызванные воздействием окружающей среды (гиперчувствительный пневмонит (ГП), силикоз) [13]; фиброз легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции [14, 15] и др. Хотя этиология этих заболеваний различна, ПЛФ объединяют общие патогенетические механизмы, клинические и рентгенологические проявления, а также течение, прогноз и тактика терапии, схожие с ИЛФ [16, 17].

Методы терапии легочного фиброза весьма ограничены, однако в последнее десятилетие подходы к медикаментозной терапии заболевания претерпели значительные изменения и обусловлены внедрением антифибротической терапии – нинтеданиб и пирфенидон.

Впервые данные подходы показали свою эффективность у пациентов с ИЛФ. По данным рандомизированных клинических исследований, оба препарата замедляют прогрессирование ИЛФ и в настоящее время рассматриваются как стандартная терапия данного заболевания [18–20].

В то же время не менее актуальным для клинической практики является использование антифибротической терапии и у пациентов с ПЛФ. Нинтеданиб подтвердил свою эффективность и рекомендован к использованию у пациентов с ПЛФ [21, 22], что нашло свое подтверждение в консенсусе экспертов ATS/ERS/JRS/ALAT по ПЛФ [18]. Кроме того, в последние годы накапливаются научные данные о перспективах использования пирфенидона у пациентов с ПЛФ [23–25].

Целью данной публикации является анализ текущей информации об эффективности и безопасности пирфенидона у пациентов с ПЛФ, а также обобщение данных по результатам исследования данного препарата в реальной клинической практике и дальнейшим перспективам его использования при ИЛФ.

ПИРФЕНИДОН ПРИ ИЛФ

Пирфенидон – препарат с плейотропными эффектами, обладающий антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, зарегистрированный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения ИЛФ в октябре 2014 г.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано влияние пирфенидона на ключевые профибротические и провоспалительные цитокиновые каскады, доказано его ингибирующее действие на сигнальный путь трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β), играющего центральную роль в патогенезе легочного фиброза [26–29]. Препарат ингибирует ТФР- β -зависимую дифференцировку миофибробластов и подавляет пролиферацию фибробластов вместе с их фиброгенной активностью [30–32]. Кроме того, он снижает экспрессию ICAM-1 (intracellular adhesion molecule) на фибробластах [33].

Ключевое значение для подтверждения эффективности и внедрения в клиническую практику пирфенидона имели рандомизированные клинические исследования (РКИ) III фазы – CAPACITY (Clinical Studies Assessing Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes) и ASCEND (A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis) [19, 20].

Программа CAPACITY включала в себя два курирующих многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, целью которых была оценка клинической эффективности пирфенидона и определение оптимальной дозировки препарата при лечении ИЛФ. В исследовании CAPACITY пирфенидон достоверно замедлил снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) к 72-й нед. наблюдения. Хотя исследования CAPACITY не обладали достаточной силой для оценки выживаемости, было показано, что пирфенидон в дозе 2403 мг/сут влиял на основные предикторы летального исхода и продолжительность жизни пациентов: увеличивал время до падения ФЖЕЛ более чем на 10% и диффузионной способности легких (DLco) более чем на 15%, а также время до наступления смерти ($p = 0,023$) [20].

В РКИ III фазы ASCEND, включившем 555 пациентов с ИЛФ, среднее снижение ФЖЕЛ от исходного уровня составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл в группе плацебо (абсолютная разница 193 мл, относительная – 45,1%). К 52-й нед. лечения доля пациентов, у которых произошло падение ФЖЕЛ более чем на 10%, и умерших больных составила 16,5% в группе пирфенидона и 31,8% в группе плацебо ($p < 0,001$). На фоне лечения пирфенидоном произошло замедление скорости снижения толерантности к физической нагрузке: по пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (6-МТ) различия с группой плацебо составили 27,5% ($p = 0,04$) [19].

В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY ($n = 1247$) пирфенидон в сравнении с плацебо достоверно снижал риск летального исхода в течение 1 года на 48% ($p = 0,01$), риск смерти от ИЛФ на 68% ($p = 0,006$) [3, 34]. Спустя год лечения доля больных со снижением ФЖЕЛ на 10% и более снизилась на 43,8%, а доля больных без снижения ФЖЕЛ составила 59,3% [35, 36].

Не менее важны дальнейшие опубликованные результаты исследований из реальной клинической практики, которые подтвердили эффективность и безопасность пирфенидона при более продолжительном наблюдении и у более гетерогенной группы пациентов с ИЛФ.

В работе Y. Yan et al. проводилось сравнение динамики функциональных показателей между 47 пациентами, получавшими пирфенидон не менее 12 мес., и 47 пациентами, получавшими плацебо. Спустя 1 год терапии в группе пирфенидона ФЖЕЛ увеличилась на $2,3 \pm 7\%$, а DLco снизилась на $1,3 \pm 12,2\%$ по сравнению с исходными показателями, в то время как в группе плацебо ФЖЕЛ и DLco снизились на $3,3 \pm 6,2\%$ ($p = 0,03$) и $5,3 \pm 9,8\%$ ($p = 0,3$) соответственно [37].

В исследовании K. Ogawa et al. было отобрано 46 пациентов с ИЛФ, получающих пирфенидон. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с длительностью приема препарата: 30 из них получали препарат более года со средней продолжительностью 898 дней, а 16 – менее года по разным причинам со средней продолжительностью приема пирфенидона 159 дней. Изменение ФЖЕЛ спустя 12 мес. терапии пирфенидоном составило в среднем 120 мл по сравнению с 300 мл в группе плацебо ($p = 0,025$). Между группой 1 (длинная терапия) и группой 2 (короткая терапия) получены существенные различия по выживаемости – 1612 дней и 285 дней соответственно ($p < 0,001$), а также по числу дней без обострений ИЛФ (947 vs 145 дней, $p = 0,001$) [38].

В ходе недавно опубликованного проспективного многоцентрового исследования в Тайване проанализировали данные небольшой выборки из 50 пациентов с ИЛФ, получавших пирфенидон. На фоне терапии пирфенидоном средние показатели ФЖЕЛ снизились на 0,088 л на 24-й нед. и на 0,127 л на 52-й нед. Средний показатель дистанции, пройденной в 6-МТ, исходно составил 325,5 м, увеличился на 8,1 м на 24-й нед., а затем снизился на 23,0 м на 52-й нед. Эти изменения по сравнению с исходным уровнем не достигли статистически значимой разницы, что свидетельствует о стабилизации функциональных изменений и толерантности к физической нагрузке. Важно отметить дополнительное влияние пирфенидона на кашлевой синдром в рамках данного исследования [39].

В недавно опубликованном исследовании O. Aysic et al. ($n = 109$) был проведен сравнительный анализ эффективности пирфенидона и нинтеданиба у пациентов с ИЛФ. Результаты продемонстрировали сопоставимую эффективность обоих препаратов для контроля прогрессирования заболевания. При оценке функциональных показателей, а также результатов 6-МТ не было выявлено статистически значимых различий между группами ни по исходным значениям, ни по динамическим показателям. При оценке прогрессирования через год ухудшение рентгенологической картины наблюдалось у 11 (13,4%) пациентов в группе пирфенидона и у 5 (18,5%) пациентов в группе нинтеданиба, при этом не было выявлено статистически значимой разницы между двумя группами ($p = 0,538$) [40].

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПИРФЕНИДОНА

Среди перспективных направлений по применению антифибротической терапии при ИЛФ и ПЛФ следует отметить и появившиеся сообщения о достижении большего клинического эффекта при использовании комбинации нинтеданиба и пирфенидона. Гипотеза заключается в том, что двойная терапия может обеспечить синергетический эффект, воздействуя на разные пути патогенеза легочного фиброза, и обладать большим эффектом по сравнению с монотерапией только одним антифибротическим препаратом. Возможность совместного применения

двух препаратов также подкрепляется данными об отсутствии их фармакокинетического взаимодействия [41–43].

Первые данные были получены в исследовании INJOURNEY, где оценивалась безопасность и переносимость лечения нинтеданибом и пирфенидоном. В исследование было включено 105 пациентов, рандомизированных для получения только нинтеданиба 150 мг дважды в день ($n = 52$) или нинтеданиба с добавлением пирфенидона, титрованного до 801 мг три раза в день ($n = 53$). Эксплоративная оценка эффективности продемонстрировала среднее снижение ФЖЕЛ к 12-й нед. на 213,3 мл у пациентов, получавших комбинированную терапию, и 240,9 мл у пациентов, принимавших только нинтеданиб. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта были зарегистрированы у 69,8% пациентов, получавших лечение нинтеданибом с добавлением пирфенидона, и у 52,9% пациентов, получавших только нинтеданиб. Полученные результаты свидетельствуют о меньшем снижении функции легких, но большем риске нежелательных явлений при совместном использовании нинтеданиба и пирфенидона [41].

В другом исследовании K. Flaherty et al. изучалось добавление нинтеданиба к стандартной схеме лечения пирфенидоном. В общей сложности было включено 89 пациентов из 36 центров. Из 89 пациентов 13 (15%) прекратили лечение из-за нежелательных явлений, вызванных лечением. У 10 пациентов (11%) нежелательные реакции были связаны исключительно с нинтеданибом, у одного пациента (1%) были связаны с обоими видами лечения. Эксплораторный анализ продемонстрировал следующую динамику ФЖЕЛ и DLco: на $0,8 \pm 0,6\%$ и $1,4 \pm 0,8\%$ соответственно от исходных значений до точки назначения комбинированной терапии и на $0,4 \pm 0,5\%$ и $1,9 \pm 0,8\%$ соответственно от точки назначения терапии до 24-й нед. наблюдения. Качество жизни, измеренное с помощью опросника King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD), не ухудшилось у пациентов, завершивших 24 нед. лечения [44].

При проведении post-hoc-анализа подгрупп исследований CAPACITY и ASCEND S. Ikeda et al. включили только 7 пациентов, из них 4 в группе переключения на нинтеданиб и 3 в группе комбинации (нинтеданиб плюс пирфенидон). Такое малое количество пациентов стало существенным ограничением исследования. Учитывая медленную регистрацию случаев и опасения по поводу безопасности в комбинированной группе, исследование было досрочно прекращено. Частота относительного снижения FVC на $\geq 5\%$ в течение первых 6 мес. составила 50,0% в группе переключения и 66,7% в комбинированной группе. За период наблюдения не было ни одного случая смерти [45].

Комбинация же пирфенидона и ацетилцистеина не является целесообразной. Это было показано в двойном слепом РКИ PANORAMA, в котором оценивалась безопасность и эффективность сочетания пирфенидона и N-ацетилцистеина у 123 пациентов с ИЛФ. По серьезным и жизнеугрожающим нежелательным явлениям различий не было, однако среди получавших эту комбинацию фотосенсибилизация возникла у 13%, а при монотерапии

пирфенидоном – у 2%. Анализ динамики ФЖЕЛ показал возможность негативного влияния на течение ИЛФ комбинированной терапии (снижение ФЖЕЛ при комбинированной терапии на 125,6 мл за 6 мес., а при монотерапии пирфенидоном на 34,3 мл) [46].

Одним из направлений изучения использования пирфенидона при ИЛФ является оценка эффективности более низких доз препарата. Снижение дозы пирфенидона было в основном обусловлено наличием сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Эффективность низких доз пирфенидона изучалась в ходе ретроспективного исследования, проведенного M. Song et al. ($n = 234$). В ходе исследования не выявлено значимых различий по частоте прогрессирования между группами с низкой (<1200 мг/день) и высокой дозой (>1200 мг/день) пирфенидона ($p = 0,976$). При этом в контрольной группе пациентов ФЖЕЛ снижался более значительно по сравнению с группами, получившими как высокие, так и низкие дозы пирфенидона (изменения ФЖЕЛ $-200,7 \pm 28,2$ мл vs. $94,7 \pm 35,3$ мл vs. $-88,4 \pm 31,4$ мл в контрольной группе, в группе с высокими дозами и группе с низкими дозами соответственно, $p = 0,021$) [47].

В ходе другого ретроспективного исследования J. Kim et al. ($n = 156$) определили основные предикторы снижения дозы пирфенидона у больных с ИЛФ. При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа были выявлены следующие факторы риска, связанные со снижением дозировки пирфенидона: возраст (ОШ 1,054, $p = 0,020$), мужской пол (ОШ 0,205, $p = 0,045$), курение (ОШ 0,156, $p = 0,017$), низкий индекс массы тела (ОШ 0,901, $p = 0,035$) и наличие эмфиземы (ОШ 0,492, $p = 0,049$). При многофакторном логистическом регрессионном анализе более пожилой возраст (ОШ 1,066, $p = 0,016$) был значимо связан со снижением дозы пирфенидона. При оценке эффективности приема низких доз пирфенидона в отношении прогрессирования заболевания не было выявлено существенной разницы по снижению показателей ФЖЕЛ ($73,0 \pm 15,1\%$ vs. $69,3 \pm 14,6\%$, $p = 0,167$) и DLco ($54,3 \pm 19,0\%$ vs. $52,6 \pm 18,3\%$, $p = 0,618$) между группами пациентов со стандартной и низкой дозой пирфенидона [48].

Аэрозольное введение повышает эффективность и безопасность многих препаратов за счет увеличения доставки в легочную ткань и снижения системного воздействия. Исследование ATLAS посвящено изучению применения AP01 – ингаляционной формулы пирфенидона, оптимизированной для доставки в легкие. Препарат уже прошел исследование 1-й фазы на здоровых добровольцах с хорошей переносимостью и профилем безопасности [49]. В исследовании A. West et al. оценивались безопасность, переносимость и эффективность двух доз AP01 у пациентов с ИЛФ. Всего в исследование был включен 91 пациент, 46 из которых получали 50 мг ингаляционного пирфенидона один раз в день, а 45–100 мг два раза в день. Изменения ФЖЕЛ за 24 и 48 нед. для группы 50 мг составили $-2,5$ (95% ДИ $-5,3$ – $0,4$, -88 мл) на 24-й нед. и $-4,9$ (95% ДИ $-7,5$ – $2,3$, -188 мл) на 48-й нед.; для группы 100 мг $0,6$ (95% ДИ от $-2,2$ – $3,4$, 10 мл) на 24-й нед.

и -0,4 (95% ДИ от -3,2–2,3, -34 мл) на 48-й нед. Нежелательные реакции, признанные связанными с AP01, встречались реже и были дозозависимыми с меньшим системным воздействием ингаляционного препарата, чем при пероральном приеме пирфенидона [50].

Продолжается разработка различных стратегий таргетной доставки лекарств для препаратов антифибротической терапии (например, нанодоставка, доставка с помощью гидрогелей и биологических носителей), чтобы улучшить биодоступность, повысить эффективность и уменьшить частоту системных побочных эффектов [51].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИРФЕНИДОНА У ПАЦИЕНТОВ С ПЛФ

У пациентов с ИЗЛ известной или неизвестной этиологии, исключая ИЛФ, у которых есть рентгенологические признаки легочного фиброза, ПЛФ определяется наличием как минимум двух из следующих трех критериев, имевших место в течение последнего года и не имеющих альтернативного объяснения: ухудшение респираторных симптомов, функциональные и/или рентгенологические признаки прогрессирования заболевания [10]. Прогрессирование заболевания чаще всего оценивается по динамике ФЖЕЛ. При этом исходные показатели ФЖЕЛ у пациентов с ПЛФ могут быть значительно ниже, чем у пациентов с ИЛФ, что может быть обусловлено более ранним началом антифибротической терапии у пациентов с ИЛФ [52].

Как и при ИЛФ, у большей части пациентов с ПЛФ отмечается неуклонно прогрессирующее течение заболевания, характеризующееся нарастанием симптомов, снижением легочной функции и качества жизни и высоким риском летального исхода [17].

По результатам национального регистра Нидерландов по легочному фиброзу, включившего 538 пациентов, из которых 396 составили пациенты с ИЛФ, а 142 – пациенты с ПЛФ, было выявлено более медленное снижение ФЖЕЛ при применении антифибротической терапии. Среди пациентов с ПЛФ 11,3% получали пирфенидон, а среди пациентов с ИЛФ – 40,7%. Стоит также отметить, что 3/4 пациентов с ПЛФ (62%) получали иммуносупрессивную терапию. У пациентов с ПЛФ среднее значение снижения ФЖЕЛ за год составило 412 мл (95% ДИ 308–517 мл) до начала антифибротической терапии и 18 мл (95% ДИ 9–124 мл) после начала приема антифибротиков ($p < 0,01$). В группе пациентов с ИЛФ среднее значение снижения ФЖЕЛ за год составило 158 мл (95% ДИ 78–239 мл) в течение года без терапии и 38 мл (95% ДИ 24–101 мл) после начала применения антифибротических препаратов ($p < 0,01$). Среднее снижение DLco в группе ПЛФ до начала лечения составило 8,71% долж. (95% ДИ 3,53–13,9% долж.) и снижение DLco на 0,94% долж. (95% ДИ 0,75%–3,63%) после начала терапии ($p < 0,001$). У пациентов с ИЛФ снижение DLco до старта терапии составляло 9,42% долж. (95% ДИ 7,44–11,40) и снижение DLco на 2,55% долж. (95% ДИ 0,98–4,12) на фоне терапии антифибротиками ($p < 0,001$). Несмотря на прием антифибротической терапии, у 23,9% пациентов с ПЛФ было

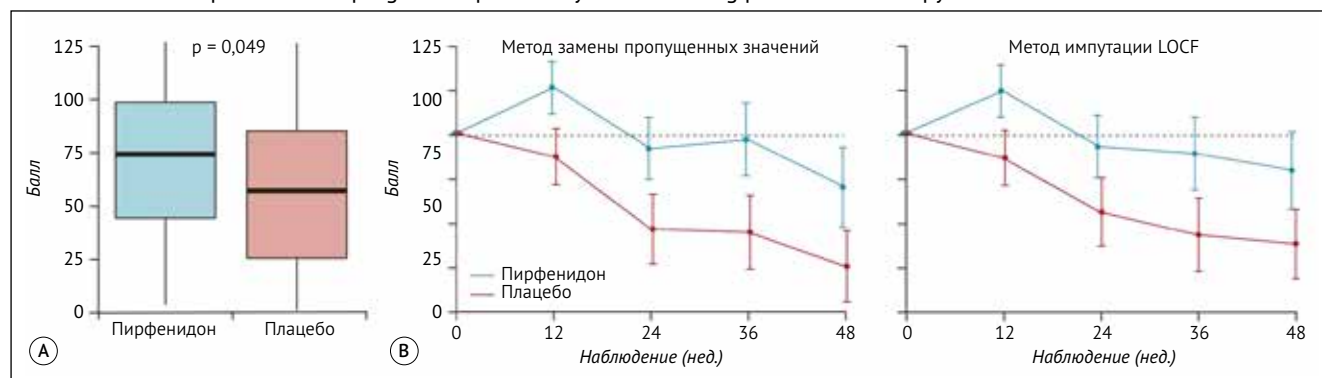
отмечено прогрессирование заболевания – у 21,1% пациентов было зафиксировано снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$, а у 7,0% пациентов снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$. Частота прогрессирования среди пациентов с ИЛФ составила 27,4%: снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ было у 22,5% пациентов, у 7,8% пациентов наблюдалось снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ [52].

В исследовании B. Özyürek et al. ($n = 87$) оценивалась эффективность применения антифибротических препаратов среди пациентов с ИЛФ и ПЛФ. В группу ИЛФ вошло 57 пациентов, 75% из которых получали антифибротическую терапию пирфенидоном, а 24% пациентов – нинтеданибом. Группа ПЛФ включала в себя 30 человек, из них 86% получали нинтеданиб, а 13% – пирфенидон. По результатам 12-месячного наблюдения не было выявлено статистически значимых изменений функциональных показателей: ФЖЕЛ % долж. (72,3% vs. 74,2% в группе ИЛФ и 78,0% vs. 74,3% в группе ПЛФ), DLco % долж. (58,9% vs. 57,4% в группе ИЛФ и 64,3% vs. 62,7% в группе ПЛФ), 6-МТ (в группе ИЛФ 407,7 исходно vs. 401,9 м через год; в группе ПЛФ 353,8 исходно vs. 332 м через год). Однако стоит отметить, что показатель дистанции 6-МТ через 12 мес. был достоверно ниже в группе ПЛФ по сравнению с группой ИЛФ (332 м vs. 401,9 м, $p = 0,007$). Прогрессирование заболевания в течение года по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) наблюдалось у 22,9% пациентов [53].

Исследование RELIEF ($n = 127$) стало одним из первых многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований 2b-фазы, оценивающих эффективность применения пирфенидона у пациентов с ПЛФ. В исследование включались пациенты с различными формами ПЛФ, включая ИЗЛ-СЗСТ, фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии, хронический ГП и асбестоз легких. В исследование вошли пациенты с исходными значениями ФЖЕЛ 40–90% долж. и DLco 25–75% долж., в качестве основного критерия прогрессирования было выбрано снижение ФЖЕЛ $> 5\%$ долж. в течение года. Первичной конечной точкой было абсолютное изменение ФЖЕЛ % долж. за период 48 нед. Вторичными конечными точками были следующие показатели: 1) выживаемость без прогрессирования заболевания; 2) изменения ФЖЕЛ % долж. от исходного уровня до 48-й нед., в диапазоне: $< 5\%$, от 5% до $< 10\%$ и $\approx 10\%$; 3) динамика DLco % долж.; 4) пройденная дистанция в 6-МТ; 5) качество жизни пациента, оцениваемое с помощью респираторного опросника Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ); 6) время до клинического ухудшения.

По результатам данного исследования в ходе ковариационного анализа (rank ANCOVA) было показано, что применение пирфенидона привело к меньшему снижению ФЖЕЛ от исходного уровня к 48-й нед. по сравнению с плацебо ($p = 0,043$). Однако при анализе достоверности различий между группой терапии и группой плацебо по первичной конечной точке (абсолютной динамикой ФЖЕЛ % долж.) достоверных отличий не получено (рис. 1). В то же время показано, что среднее изменение DLco к концу 48-й нед. в группе, принимавшей пирфенидон,

● **Рисунок 1.** Изменение ФЖЕЛ % должного и динамика среднего изменения ФЖЕЛ % от должного и от исходного уровня до 48-й нед. у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом на фоне приема пирфенидона
 ● **Figure 1.** Changes in % FVC from predicted values and trends of mean changes in % FVC from predicted values, the baseline level to week 48 in patients with progressive pulmonary fibrosis during pirfenidone therapy



было меньше, чем в группе, принимавшей плацебо ($-0,1 \pm 1$ ммоль/кПа/мин vs. $-0,4 \pm 0,6$ ммоль/кПа/мин, $p = 0,023$) [23].

Отдельным предметом исследований была оценка эффективности пирфенидона среди пациентов с ПЛФ на фоне неклассифицируемого ИЗЛ. В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования второй фазы ($n = 253$) было отмечено замедление прогрессирования заболевания на фоне приема пирфенидона. В группе пациентов, получавших пирфенидон, была выявлена меньшая вероятность снижения показателя ФЖЕЛ как на 5% (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,25–0,69, $p = 0,001$), так и на 10% (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,23–0,84, $p = 0,011$) по сравнению с пациентами в группе плацебо. Среднее изменение ФЖЕЛ было меньше у пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с плацебо (95,3 мл (95% ДИ 35,9–154,6 мл), $p = 0,002$). При измерении DLco на 24-й нед. исследования по сравнению с исходным уровнем среднее изменение DLco составило $-0,7\%$ в группе пирфенидона и $-2,5\%$ в группе плацебо ($p = 0,09$). Изменение в дистанции 6-МТ по сравнению с исходным уровнем составило $-2,0$ м для группы пирфенидона и $-26,7$ м для группы плацебо ($p = 0,04$). При этом группы не отличались между собой по клиническим симптомам, оцениваемым с помощью опросников Leicester Cough Questionnaire (LCQ), визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) для кашля и SGRQ. Также в ходе исследования между группами не было выявлено статистически значимых различий в показателях выживаемости без прогрессирования [24].

В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования второй фазы TRIAL-1 ($n = 123$) оценивалась эффективность применения пирфенидона у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с ревматоидным артритом. Стоит отметить, что исследование не достигло своей первичной конечной точки, которая была определена как снижение ФЖЕЛ на 10% и более или смерть в течение 52 нед. лечения. Доля пациентов, достигших первичной конечной точки, составила 11% в группе пирфенидона по сравнению с 15% в группе плацебо ($p = 0,48$). Однако пациенты

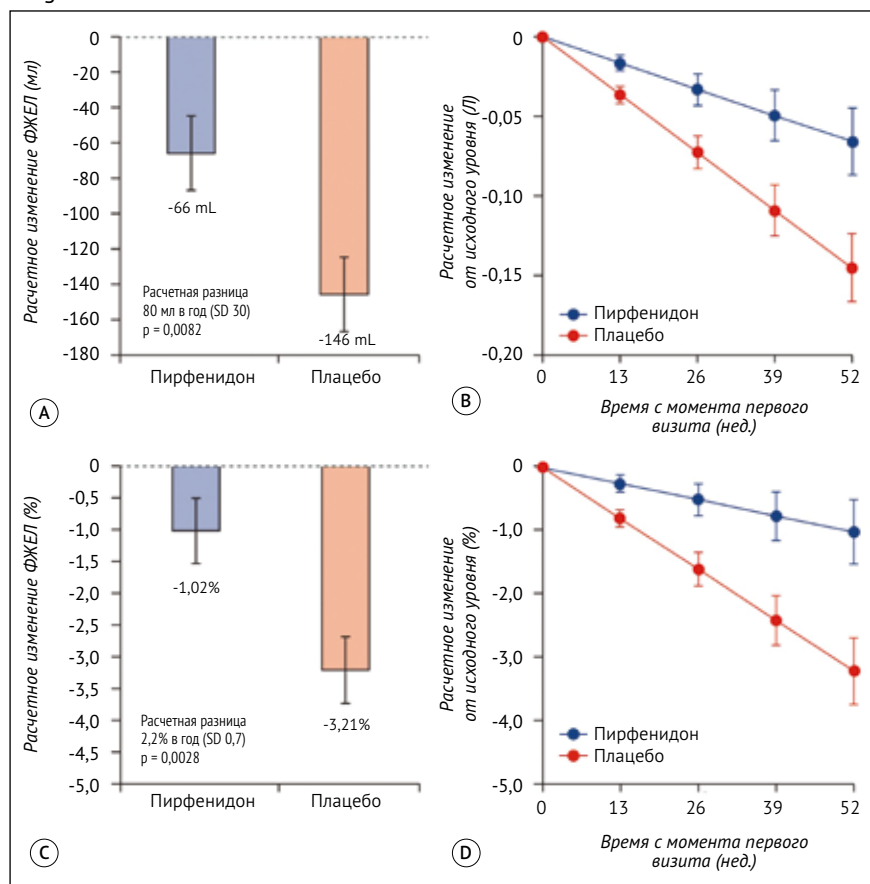
в группе пирфенидона продемонстрировали более медленную скорость снижения как в абсолютных значениях ФЖЕЛ (66 мл vs. 146 мл, $p = 0,0082$), так и в относительных значениях ($-1,02\%$ vs. $-3,21\%$, $p = 0,0028$) по сравнению с группой плацебо (рис. 2). При последующем анализе среди пациентов, получавших пирфенидон, было выявлено, что у пациентов с паттерном ОИП было заметно меньшее снижение ФЖЕЛ, мл (-43 мл vs. -169 мл, $p = 0,0014$), ФЖЕЛ % ($-0,20\%$ vs. $-3,81\%$, $p = 0,0002$) по сравнению с группой плацебо. Эти данные могут свидетельствовать о том, что пациенты с паттерном ОИП при ПЛФ характеризуются лучшим ответом на применение пирфенидона [25].

В небольшом исследовании, проведенном J. Miedema et al., оценивалась эффективность пирфенидона у пациентов с ПЛФ на фоне асбестоза легких. На момент включения в исследования пациенты характеризовались следующими параметрами функции дыхания: ФЖЕЛ 73% долж. (68,8–96,0% долж.), DLco 42,5% долж. (40–49% долж.). За период наблюдения в 12 нед. определялось значимое снижение ФЖЕЛ ($p = 0,047$), при этом после начала терапии показатели ФЖЕЛ оставались стабильными ($p = 0,76$). Показатель DLco оставался стабильным в течение всего периода наблюдения. Хотя разница в показателях до и после терапии пирфенидоном не достигла статистической значимости ($p = 0,14$), полученные результаты свидетельствуют о том, что пирфенидон способствует предотвращению дальнейшего снижения функции легких [54].

В рамках исследования E. Fernández et al. у пациентов с ПЛФ при ГП ($n = 40$) было обнаружено, что применение пирфенидона привело к более низкой скорости снижения показателя ФЖЕЛ на 26-й нед. и улучшению выживаемости без прогрессирования заболевания (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,12–0,60) [55].

По результатам метаанализа, проведенного J. Finnerty et al., было выявлено, что антифибротическая терапия предотвращает прогрессирующее снижение ФЖЕЛ как среди ИЛФ, так и среди ПЛФ при одинаковой эффективности нинтеданиба и пирфенидона. В ходе исследования не было выявлено каких-либо различий между группами по скорости снижения ФЖЕЛ ($p = 0,979$).

● **Рисунок 2.** Изменение ФЖЕЛ на фоне приема пирфенидона у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированными с ревматоидным артритом
 ● **Figure 2.** Changes in FVC during pirfenidone therapy in patients with interstitial lung diseases associated with rheumatoid arthritis



Антифибротическая терапия продемонстрировала статистически значимое снижение общей смертности у пациентов с ИЛФ (ОШ 0,637; 95% ДИ 0,469–0,866; $p = 0,004$), однако значимого эффекта в группе ПЛФ выявлено не было (ОШ 0,908; 95% ДИ 0,547–1,508; $p = 0,71$) [56].

Таким образом, результаты исследований относительно эффективности пирфенидона среди пациентов с ПЛФ довольно противоречивы, что, вероятно, может быть обусловлено гетерогенностью самой группы пациентов с ПЛФ, а также различиями в протоколах исследований. В то же время полученные результаты демонстрируют перспективу для дальнейшего изучения эффективности пирфенидона у пациентов с ПЛФ.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПИРФЕНИДОНА

Побочные эффекты антифибротической терапии были зафиксированы во всех клинических исследованиях и привели к отмене пирфенидона в 11,9% случаев (анализ данных ASCEND и CAPACITY) и отмене нинтеданиба в 19,3% в исследовании INPULSIS [18, 20].

В исследовании ASCEND желудочно-кишечные и кожные побочные эффекты чаще развивались в группе пирфенидона, чем в группе плацебо (5,4 и 1,4% и 1,8 и 0,4% соответственно) и в целом были обратимыми, легкими либо среднетяжелыми и не имели клинически значимых последствий.

Среди желудочно-кишечных нежелательных явлений на фоне приема пирфенидона преобладали тошнота, диспепсия, потеря аппетита, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, но риск развития диареи не увеличивался.

Важную информацию о нежелательных явлениях при использовании пирфенидона несет в себе исследование PASSPORT (Pirfenidone Post-Authorisation Safety Registry). Полученные данные согласуются с представленными до этого результатами клинических исследований: основными нежелательными явлениями на фоне приема пирфенидона стали тошнота (15,7%), слабость (15,3%), снижение аппетита (10,4%), потеря веса (10,2%), сыпь (7,5%) и фотосенсибилизация (4,2%) [57].

В ходе исследования P. Kuo et al. за 52 нед. лечения общая частота побочных реакций составила 62,0%, наиболее частыми из которых были снижение аппетита (32,0%) и зуд (10,0%), зарегистрирован только один случай (2,0%) фоточувствительности. Нежелательными явлениями, потребовавшими коррекции дозы или прекращения лечения (28,0%), были снижение аппетита (8,0%), тошнота (4,0%) и дыхательная недостаточность (4,0%) [39].

Согласно результатам исследования RELIEF безопасность и переносимость пирфенидона у пациентов с ПЛФ соответствовала тому же профилю безопасности, который наблюдался в предыдущих клинических исследованиях по пирфенидону при ИЛФ. Частота серьезных побочных эффектов в группе пирфенидона была меньше, чем в группе плацебо (41,0% vs. 56,0%). При этом иммуносупрессивную терапию чаще использовали в группе плацебо (89,0% vs. 73,0%). Тем самым можно сказать о том, что добавление пирфенидона к иммуносупрессивной безопасно и имеет некоторые потенциальные преимущества с точки зрения уменьшения рисков нежелательных явлений [23].

В исследовании O. Aycicek et al., посвященном сравнению эффективности нинтеданиба и пирфенидона у пациентов с ИЛФ, представлены детальные данные о случаях прекращения или смены терапии. Причиной коррекции лечения послужили либо прогрессирование заболевания, либо развитие нежелательных явлений. Среди пациентов, получавших нинтеданиб, только у двух (7,0%) пациентов наблюдалась сильная диарея, потребовавшая прекращения лечения. В группе пирфенидона печеночные ферменты повысились у одного (1,2%) пациента, а фоточувствительность развивалась у двух (2,4%), но прекращения лечения и снижения дозы не потребовалось [40].

X. Sun et al. провели масштабное исследование по анализу профилей безопасности пирфенидона и нинтеданиба

с использованием данных Системы сообщений о неблагоприятных событиях FDA (the FDA Adverse Event Reporting System – FAERS). Желудочно-кишечные расстройства были наиболее часто регистрируемыми нежелательными эффектами для обоих препаратов, что согласуется с данными предыдущих исследований. По сравнению с пирфенидоном нинтеданиб ассоциировался с более серьезными нежелательными явлениями, включая госпитализацию, инвалидность и смерть. В частности, повреждение печени отмечалось чаще при приеме нинтеданиба (11,1%), чем при использовании пирфенидона (6,1%). В ходе исследования были выявлены специфические нежелательные реакции, связанные с каждым препаратом: прием пирфенидона ассоциирован с заболеваниями глаз (ОШ 11,08; 95% ДИ 5,71–21,48), а нинтеданиб – с сердечно-сосудистыми нарушениями (ОШ 9,38; 95% ДИ 8,31–10,59), включающими фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность и перикардальный выпот [58].

K. Liao et al. недавно опубликовали исследование, посвященное изучению риска лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне приема антифибротиков при ИЛФ, которое охватило данные 321 пациента, получавших пирфенидон, и 1359 пациентов, получавших нинтеданиб. Согласно полученным данным, риск лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне использования нинтеданиба был значительно выше по сравнению с пациентами на терапии пирфенидоном [59].

Частота прекращения приема антифибротических препаратов в клинических исследованиях значительно варьируется от 4 до 53% [60]. В американском и французском исследованиях более 20% пациентов прекратили прием пирфенидона и 30% – нинтеданиба спустя 6 мес. от старта терапии. Показатели прекращения лечения через 12 мес. превышали 40% для обоих антифибротиков [61, 62].

В исследовании K. Sugino et al. 47 из 170 пациентов (28,7%) были вынуждены прекратить лечение нинтеданибом в течение 12 мес. из-за побочных эффектов ($n = 25$, 53%), летального исхода ($n = 15$, 32%) или прогрессирования заболевания ($n = 7$, 15%). Среди пациентов, прекративших прием нинтеданиба в связи с прогрессированием заболевания, 28 из 36 перешли на пирфенидон, что ассоциировалось со значительным замедлением снижения ФЖЕЛ: среднее значение ФЖЕЛ составило $2,46 \pm 0,52$ л при лечении нинтеданибом за шесть месяцев до перехода на пирфенидон, $2,16 \pm 0,50$ л ($p = 0,0001$) в момент перехода и $2,08 \pm 0,55$ л через шесть месяцев после начала приема пирфенидона ($p = 0,3$). В то же время и пациенты, которые перешли на пирфенидон из-за нежелательных явлений на терапии нинтеданибом (25 из 53 пациентов), характеризовались стабильными значениями ФЖЕЛ через шесть месяцев после смены терапии ($2,52 \pm 0,49$ л, $2,45 \pm 0,46$ л, $2,38 \pm 0,54$ л; $p = 0,06$) [63]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что переход на пирфенидон может быть эффективным для пациентов, состояние которых ухудшается несмотря на лечение нинтеданибом.

Эксперты подчеркивают, что побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема

пирфенидона можно уменьшить за счет постепенного увеличения дозы препарата в начале терапии, временного снижения дозы, приема препарата во время еды и использования прокинетики и ингибиторов протонной помпы [58]. Кроме того, при назначении пирфенидона следует обязательно рекомендовать его прием во время еды. Это снижает вероятность возникновения у пациента головокружения, тошноты и дискомфорта в животе. При выполнении данных рекомендаций большинство пациентов могут продолжить лечение [34, 57].

Фотосенсибилизация – один из наиболее часто встречающихся побочных эффектов терапии пирфенидоном. Согласно данным A. Azuma et al., у 43,8% пациентов с ИЛФ на фоне приема пирфенидона выявлена фотосенсибилизация [64]. Важно отметить, что развитие фотосенсибилизации не зависело от дозы препарата, используемой пациентами, в отличие от побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые были дозозависимыми [65].

Показано, что побочные эффекты приема пирфенидона преобладают в начале курса терапии, а со временем их частота снижается, таким образом, пациенты, которые с самого начала смогли принимать препарат, в дальнейшем будут лучше его переносить [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как в РКИ III, так и в исследованиях, основанных на реальной практике, продемонстрировано положительное влияние пирфенидона на динамику функциональных показателей, толерантность к физической нагрузке и риски обострений и летального исхода при ИЛФ. Полученные результаты подтверждают то, что терапия пирфенидоном приводит к существенному замедлению прогрессирования заболевания.

В фокусе последних исследований по пирфенидону находится также оценка эффективности и безопасности комбинированного использования пирфенидона и нинтеданиба, а также применения более низких доз и ингаляционных форм доставки пирфенидона.

Перспективным направлением является и использование пирфенидона у пациентов с ПЛФ, поскольку ряд исследований продемонстрировали положительное влияние пирфенидона на функциональные показатели у данной категории больных. Однако научных исследований по данной теме ограниченное количество, они друг от друга отличаются по дизайну и критериям отбора пациентов, что, вероятно, обуславливает противоречивость полученных результатов.

Пирфенидон удовлетворительно переносится большинством пациентов, однако данная терапия требует персонализированного подхода, включающего мониторинг побочных эффектов, учет лекарственных взаимодействий и рекомендаций по изменению образа жизни пациентов.



Поступила / Received 15.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2025
Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Список литературы / References

1. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Илькович ММ, Коган ЕА, Мерзоева ЗМ и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):473–495. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495>. Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Ilkovich MM, Kogan EA, Merzhoeva ZM et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):473–495. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495>.
2. Авдеев СН, Чикина СЮ, Тюрин ИЕ, Белевский АС, Терпигоров СА, Ананьева ЛП и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021;31(4):505–510. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>. Avdeev SN, Chikina SYu, Tyurin IE, Belevskiy AS, Terpigorev SA, Ananyeva LP et al. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):505–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>.
3. Авдеев СН. Идиопатический легочный фиброз: современные подходы к терапии. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):22–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/idiopatcheskij-legochnyy-fibroz-sovremennyye-podhody-k-terapii>. Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis: modern approaches to therapy. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(1):22–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/idiopatcheskij-legochnyy-fibroz-sovremennyye-podhody-k-terapii>.
4. Чикина СЮ, Черняк АВ, Мерзоева ЗМ, Тюрин ИЕ, Авдеев СН. Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2020;30(2):173–183. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183>. Chikina SYu, Chernyak AV, Merzhoeva ZM, Tyurin IE, Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis Registry in Russia. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):173–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183>.
5. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:157–179. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104706>.
6. Авдеев СН, Гайнитдинова ВВ, Мерзоева ЗМ, Неклюдова ГВ, Царева НА, Нуралиева ГС. Обострение идиопатического легочного фиброза. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):73–77. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000402>. Avdeev SN, Gaynitdinova VV, Merzhoeva ZM, Neklyudova GV, Tsareva NA, Nuralieva GS. Exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(3):73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000402>.
7. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(3):CD002880. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002880>.
8. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):566–572. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70101-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70101-8).
9. Авдеев СН, Чикина СЮ, Нагаткина ОВ. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2019;29(5):525–552. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>. Avdeev SN, Chikina SYu, Nagatkina OV. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline. *Pulmonologiya*. 2019;29(5):525–552. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
11. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):2015–2024. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1647040>.
12. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleakis A, Lee JS, Bonella F et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):143–150. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217230>.
13. Barnes H, Glaspole I. Occupational Interstitial Lung Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(2):323–339. <https://doi.org/10.1016/j.iaac.2023.01.006>.
14. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021;302(1):228–240. <https://doi.org/10.1111/imr.12977>.
15. Han M, Liu Q, Ji Z, Jin L, Jin W, Gao Z. Use of pirfenidone in fibrotic interstitial lung diseases and beyond: a review. *Front Med*. 2024;11:1411279. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1411279>.
16. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>.
17. Kolb M, Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1>.
18. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071–2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>.
19. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>.
20. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D et al. CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4).
21. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453–460. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9).
22. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD et al. SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>.
23. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F et al. RELIEF investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3).
24. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147–157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8).
25. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I et al. TRAIL1 Network Investigators. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):87–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00260-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00260-0).
26. Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor- α at the translational level. *Eur J Pharmacol*. 2002;446(1–3):177–185. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01758-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01758-2).
27. Spond J, Case N, Chapman RW, Crawley Y, Egan RW, Fine J et al. Inhibition of experimental acute pulmonary inflammation by pirfenidone. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16(4):207–214. [https://doi.org/10.1016/S1094-5539\(03\)00026-9](https://doi.org/10.1016/S1094-5539(03)00026-9).
28. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2008;590(1–3):400–408. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.046>.
29. Iyer SN, Hyde DM, Giri SN. Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation. *Inflammation*. 2000;24(5):477–491. <https://doi.org/10.1023/a:1007068313370>.
30. Kakugawa T, Mukae H, Hayashi T, Ishii H, Abe K, Fujii T et al. Pirfenidone attenuates expression of HSP47 in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;24(1):57–65. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00120803>.
31. Togami K, Kanehira Y, Tada H. Possible involvement of pirfenidone metabolites in the antifibrotic action of a therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(10):1525–1527. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00452>.
32. Card JW, Racz WJ, Brien JF, Margolin SB, Massey TE. Differential effects of pirfenidone on acute pulmonary injury and ensuing fibrosis in the hamster model of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Toxicol Sci*. 2003;75(1):169–180. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kgf167>.
33. Fernandez IE, Eickelberg O. The impact of TGF- β on lung fibrosis: from targeting to biomarkers. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9(3):111–116. <https://doi.org/10.1513/pats.201203-023AW>.
34. George PM, Wells AU. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(5):483–491. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1295846>.
35. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE Jr, Noble PW et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(3):198–205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25363219>.
36. Визель АА, Белевский АС. Современные аспекты лечения идиопатического легочного фиброза. *Практическая пульмонология*. 2017;(2):93–98. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_93.pdf. Vizel AA, Belevskiy AS. Modern aspects of idiopathic pulmonary fibrosis treatment. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2017;(2):93–98. (In Russ.)

- Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_93.pdf.
37. Yan YJ, Fan YL, Yu SW, Ye Q. Real-life experience with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2018;41(5):327–332. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.05.004>.
 38. Ogawa K, Miyamoto A, Hanada S, Takahashi Y, Murase K, Mochizuki S et al. The Efficacy and Safety of Long-term Pirfenidone Therapy in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med*. 2018;57(19):2813–2818. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0559-17>.
 39. Kuo PH, Tu CY, Chen CH, Kao KC, Hsu JY, Lin MC et al. Real-World Experience in the Clinical Use of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Taiwan: A Post-Marketing Surveillance Study. *Biomedicine*. 2024;12(10):2348. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12102348>.
 40. Aycicek O, Keskin S, Haciosmanoglu M, Oztuna F, Bulbul Y, Ozlu T. Comparison of the Effects of Nintedanib and Pirfenidone on Pulmonary Function Test Parameters and Radiological Findings in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Real-Life Study. *Medicina*. 2025;61(2):283. <https://doi.org/10.3390/medicina61020283>.
 41. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):356–363. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1301OC>.
 42. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1382–1392. <https://doi.org/10.1183/09031936.00198015>.
 43. Richeldi L, Fletcher S, Adamali H, Chaudhuri N, Wiebe S, Wind S et al. No relevant pharmacokinetic drug-drug interaction between nintedanib and pirfenidone. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801060. <https://doi.org/10.1183/13993003.01060-2018>.
 44. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;52(2):1800230. <https://doi.org/10.1183/13993003.00230-2018>.
 45. Ikeda S, Sekine A, Baba T, Kato T, Katano T, Tabata E et al. Randomized phase II study of nintedanib with or without pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who experienced disease progression during prior pirfenidone administration. *Medicine*. 2022;101(22):e29232. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029232>.
 46. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, Günther A, Olschewski H, Sköld CM et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(6):445–453. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30044-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30044-3).
 47. Song MJ, Moon SW, Choi JS, Lee SH, Lee SH, Chung KS et al. Efficacy of low dose pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real world experience from a tertiary university hospital. *Sci Rep*. 2020;10(1):21218. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77837-x>.
 48. Kim J, Chung C, Cho HS, Kim HC. Factors associated with dose reduction of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A study based on real-world clinical data. *PLoS ONE*. 2023;18(2):e0281295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281295>.
 49. Khoo JK, Montgomery AB, Otto KL, Surber M, Faggiani J, Lickliter JD, Glaspole I. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Phase 1 Study of Aerosolized Pirfenidone Delivered via the PARI Investigational eFlow Nebulizer in Volunteers and Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2020;33(1):15–20. <https://doi.org/10.1089/jamp.2018.1507>.
 50. West A, Chaudhuri N, Barczyk A, Wilsher ML, Hopkins P, Glaspole I et al. Inhaled pirfenidone solution (AP01) for IPF: a randomised, open-label, dose-response trial. *Thorax*. 2023;78(9):882–889. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219391>.
 51. Zhang X, Zhang L, Tian J, Li Y, Wu M, Zhang L et al. The application and prospects of drug delivery systems in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biomater Adv*. 2025;168:214123. <https://doi.org/10.1016/j.biomadv.2024.214123>.
 52. Platenburg MGP, Nakshbandi G, Moor CC, van Batenburg AA, Mostard RLM, Voortman M et al. Lung Function Course of Patients With Pulmonary Fibrosis After Initiation of Anti-Fibrotic Treatment: Real-World Data From the Dutch National Registry. *Respirology*. 2025;30(5):417–423. <https://doi.org/10.1111/resp.70030>.
 53. Özyürek BA, Ensarioğlu K, Özdemirel TŞ, Akkurt ES, Özdağ Ö, Zenbilli E. Antifibrotic treatment response comparison of progressive pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Türk J Med Sci*. 2024;54(5):900–907. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5866>.
 54. Miedema JR, Moor CC, Veltkamp M, Baart S, Lie NSL, Grutters JC et al. Safety and tolerability of pirfenidone in asbestosis: a prospective multicenter study. *Respir Res*. 2022;23(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02061-2>.
 55. Fernández Pérez ER, Crooks JL, Lynch DA, Humphries SM, Koelsch TL, Swigris JJ et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *Thorax*. 2023;78(11):1097–1104. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219795>.
 56. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, Abdelaziz A, Kamil H. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):411. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01783-1>.
 57. Meyer KC, Decker CA. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:427–437. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S81141>.
 58. Sun X, Wang H, Zhan X, Yan Y, Chen K, An Z, Zhou H. Comparison of the safety profiles for pirfenidone and nintedanib: a disproportionality analysis of the US food and drug administration adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2024;15:1256649. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1256649>.
 59. Liao KM, Chen CY. Risk of potential hepatotoxicity from pirfenidone or nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a retrospective analysis of a large insurance database in Taiwan. *Front Pharmacol*. 2024;15:1309712. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1309712>.
 60. Podolanczuk AJ, Cottin V. A Narrative Review of Real-World Data on the Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Ther*. 2023;40(5):2038–2050. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02454-9>.
 61. Lalla D, Bengston L, Raimundo K, Korrr S, Liassou D, Elliott C et al. *Pirfenidone and Nintedanib Compliance and Persistence in a Real World Setting*. Presented at 113th Annual Conference of the American Thoracic Society (ATS), Washington, DC, USA, 19–24 May 2017.
 62. Belhassen M, Dalon F, Nolin M, Van Ganse E. Comparative outcomes in patients receiving pirfenidone or nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2021;22(1):135. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01714-y>.
 63. Sugino K, Ono H, Saito M, Ando M, Tsuboi E. Tolerability and efficacy of switching anti-fibrotic treatment from nintedanib to pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE*. 2024;19(6):e0305429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305429>.
 64. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040–1047. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>.
 65. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821–829. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>.
 66. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE Jr, Leff JA et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2014;19(5):740–747. <https://doi.org/10.1111/resp.12297>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова, О.А. Суворова
 Написание текста – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова
 Сбор и обработка материала – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова
 Обзор литературы – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова, О.А. Суворова
 Анализ материала – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова, О.А. Суворова
 Редактирование – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова, О.А. Суворова
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova, Olga A. Suvorova
 Text development – Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova
 Collection and processing of material – Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova
 Literature review – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova, Olga A. Suvorova
 Material analysis – Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova, Olga A. Suvorova
 Editing – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova, Olga A. Suvorova
 Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент 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; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; trushenko.natalia@yandex.ru

Левина Юлия Алексеевна, ординатор 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; yu1999levina@gmail.com

Лавгинова Баина Баатровна, ординатор 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; bapus15@yandex.ru

Суворова Ольга Александровна, ассистент 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; olga.a.suvorova@mail.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. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; serg_avdeev@list.ru

Information about authors:

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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

Yulia A. Levina, Resident of the Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; yu1999levina@gmail.com

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

Olga A. Suvorova, Assistant, Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; olga.a.suvorova@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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology, Chief Outside Specialist Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; serg_avdeev@list.ru

Возможности бронхоальвеолярного лаважа в диагностике прогрессирующего легочного фиброза

Е.В. Болотова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Ю.Г. Юркова^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>, dr.yurkova.yu@yandex.ru

И.В. Гилевич^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

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 С.В. Очаповского»; 360086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Резюме

Введение. Прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ) представляет плохой прогноз у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, в том числе у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом (ГП). В настоящее время наряду с распространенными функциональными и рентгенологическими критериями диагностики ПЛФ ведется активный поиск лабораторных биомаркеров ПЛФ.

Цель. Изучить динамику уровней металлопротеиназ (MMP-1, MMP-7, MMP-9), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и их взаимосвязь с критериями ПЛФ у пациентов с ИЛФ и ГП.

Материалы и методы. В исследование включены 62 пациента с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) старше 18 лет, диагноз ПЛФ установлен на основании критериев диагностики Американского торакального общества 2022 г. Показатели уровней биомаркеров в жидкости БАЛ сняты с помощью наборов Вектор-Бест (Россия) для количественного определения уровня MCP-1 и VEGF и наборов RayBiotech (США) для определения уровня MMP-1, MMP-7, MMP-9. Исследование проведено на иммуноферментном анализаторе «Hydro Flex» (TECAN, Австрия). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. Исходные уровни MCP-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 в жидкости БАЛ были выше у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) и ПЛФ при ГП в сравнении с пациентами с ГП без признаков ПЛФ. При изучении уровней MMP-7 и VEGF выявлена достоверная связь повышения данных биомаркеров со снижением ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и DLCO $\geq 10\%$ от должных в течение 1 года.

Заключение. Повышение уровней MMP-7 и MCP-1 в жидкости БАЛ имеет обратную корреляционную связь с динамикой показателей ФЖЕЛ и DLCO в течение года, что соответствует критерия ПЛФ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, прогрессирующий фиброз легких, гиперчувствительный пневмонит, биомаркеры, бронхоальвеолярный лаваж

Для цитирования: Болотова ЕВ, Юркова ЮГ, Гилевич ИВ, Шульженко ЛВ. Возможности бронхоальвеолярного лаважа в диагностике прогрессирующего легочного фиброза. *Медицинский совет.* 2025;19(9):118–123. <https://doi.org/10.21518/ms2025-064>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential of bronchoalveolar lavage in diagnostics of progressive pulmonary fibrosis

Elena V. Bolotova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Yulia G. Yurkova^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>, dr.yurkova.yu@yandex.ru

Irina V. Gilevich^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

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 Institution Scientific Research Institute "Ochapovsky Regional Clinic Hospital"; 167, 1 May St., Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

Introduction. Progressive pulmonary fibrosis (PPF) represents a poor prognosis in patients with interstitial lung diseases, including hypersensitivity pneumonitis (HP). Currently, along with common functional and radiological diagnostic criteria for PPF, an active search for laboratory biomarkers of PPF is underway.

Aim. To study of the dynamic of metalloproteinase levels (MMP-1, MMP-7, MMP-9), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in bronchoalveolar lavage fluid (BAL) and their relationship with IPF criteria in patients with IPF and GP.

Materials and methods. The study included 62 patients with ILD over 18 years old, the diagnosis of ILD was established based on the diagnostic criteria of the American Thoracic Society (2022). The levels of markers in bronchoalveolar lavage fluid were determined using Vector-Best kits (Russia) for quantitative determination of MCP-1 and VEGF levels and RayBiotech kits (USA)

for determining the level of MMP-1, MMP-7, MMP-9. The study was conducted on a Hydro Flex enzyme immunoassay analyzer (TECAN, Austria). Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 program.

Results. Baseline levels of MCP-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 in BAL fluid were higher in patients with IPF and PLF in GP compared to patients with GP without signs of PLF. When studying the levels of MMP-7 and VEGF, a reliable association was found between an increase in these biomarkers and a decrease in FVC $\geq 5\%$ and DLCO $\geq 10\%$ of the predicted value within 1 year.

Conclusion. Increased levels of MMP-7 and MCP-1 in BAL fluid have an inverse correlation with the dynamics of FVC and DLCO indicators during the year, which corresponds to the FVC criterion.

Keywords: interstitial lung diseases, progressive pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, biomarkers, bronchoalveolar lavage

For citation: Bolotova EV, Yurkova YuG, Gilevich IV, Shulzhenko LV. Potential of bronchoalveolar lavage in diagnostics of progressive pulmonary fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-064>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой группу заболеваний, поражающих паренхиму легочной ткани. Несмотря на различную этиологию и патогенез при хроническом течении, ряд ИЗЛ характеризуется повышенным фиброобразованием, что приводит к развитию хронической дыхательной недостаточности, ухудшению качества жизни и ухудшению прогноза [1]. Такое течение различных ИЗЛ в настоящее время обозначается термином прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ) [2, 3]. Основными ИЗЛ, для которых характерно развитие ПЛФ, являются идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), гиперчувствительный пневмонит (ГП), неклассифицируемые ИЗЛ, а также ИЗЛ, ассоциированное с системной склеродермией (ССД) [4, 5]. По данным зарубежных ретроспективных исследований, частота ПЛФ при ИЗЛ составляет от 13 до 40% пациентов с ИЗЛ в Европе и США [6].

Несмотря на разнородные данные о частоте и распространенности ПЛФ, большинство авторов выделяют хронический ГП как наиболее распространенный вариант ПЛФ. По данным Американского торакального общества и результатам исследования INBUILD, ГП является самым распространенным ИЗЛ, для которого характерно развитие ПЛФ (38–40% от всех ПЛФ) [6, 7]. Частота ПЛФ при ГП составляет от 25,1 (исследование INBUILD) до 58% (канадский регистр легочного фиброза) [7, 8]. Диагноз ГП устанавливается на основании анамнестических данных, функциональных и рентгенологических методов исследования, а также данных клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Лимфоцитарный состав БАЛ характерен для ГП, в то время как для ИЛФ, являющимся вторым по распространенности ПЛФ, клеточный состав представлен преимущественно нейтрофилами [9, 10].

Несмотря на то что для постановки диагноза ПЛФ большинство авторов используют показатели, представленные в клинических рекомендациях Американского торакального общества от 2022 г., общепризнанные критерии ПЛФ отсутствуют. Американское торакальное общество предлагает клинические, функциональные и рентгенологические критерии, динамика которых оценивается в срок 12 мес., что является недостатком в отношении ранней диагностики ПЛФ при первичной постановке диагноза [10]. В связи

с этим, в настоящее время продолжается поиск лабораторных биологических маркеров для диагностики ПЛФ.

Одними из наиболее изученных биологических маркеров при ИЗЛ являются матриксные металлопротеиназы (ММР), хемокины, такие как моноцитарный хемотактантный белок-1 (MCP-1), а также маркеры иммунной дисрегуляции, к которым относятся фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор некроза опухоли α (TNF α), профибротические цитокины – трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1) и тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB) [11, 12]. Большинство биомаркеров наиболее изучено при ИЛФ и представляют собой перспективу для изучения данных показателей у других ПЛФ, т. к. имеют общие патогенетические характеристики [13].

Целью исследования явилось изучение динамики уровней MCP-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 в жидкости БАЛ и их взаимосвязи с критериями прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и гиперчувствительным пневмонитом.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 14.09.2022).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 62 пациента с ИЗЛ, в том числе 39 мужчин (средний возраст $61,1 \pm 10,1$ года) и 23 женщины (средний возраст $63,8 \pm 7,8$ года), находящихся на лечении и обследовании в пульмонологическом отделении и консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского». Разделение по группам основано по нозологиям и признаками ПЛФ: 1-я группа представлена пациентами с ИЛФ ($n = 12$; средний возраст $67,5 \pm 7,3$ года), во 2-ю группу вошли пациенты с ГП и признаками ПЛФ ($n = 18$; средний возраст $67,1 \pm 6,5$ года); в 3-ю группу – с ГП без признаков ПЛФ ($n = 32$; средний возраст $57,5 \pm 11,1$ года). Средний стаж болезни у пациентов с ИЛФ составил $2,3 \pm 1,8$ года, у пациентов с ГП с признаками ПЛФ $1,8 \pm 1,5$ года, у пациентов с ГП без признаков

ПЛФ $2,8 \pm 2,1$ года ($p = 0,02$). Срок динамического наблюдения составил $1,1 \pm 0,8$ года.

Всем пациентам выполнена спирометрия и измерение диффузионной способности легких для монооксида углерода (DLCO). Измерение уровня одышки проводилось по шкале Modified Medical Research Council (mMRC). Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) выполнена всем пациентам, у 31 пациента проведена морфологическая верификация диагноза. По данным КТВР определены критерии фиброза легких: ретикулярные изменения с преобладанием в субплевральных и базальных отделах легких, наличие тракционных бронхо/бронхиолэкстазов и/или «сотовое легкое» [1]. Для определения ПЛФ использованы критерии диагностики Американского торакального общества от 2022 г., которые соответствуют возникшим в течение 12 мес. 2 из 3 критериев: усиление респираторных симптомов; абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ от должных в течение 1 года; увеличение распространенности фиброзных изменений по данным КТВР [10].

Посредством фибробронхоскопии, проведенной под местной анестезией, выполнялся забор БАЛ. В сегментарной части средней доли расклинивали бронхоскоп и вводили 4 фракции 50 мл теплого физиологического раствора, после инстилляций жидкость отсасывалась и помещалась в стерильные контейнеры. После центрифугирования надосадочную жидкость хранили в замороженном виде для последующего определения значений цитокинов и хемокинов. Показатели уровней биомаркеров в жидкости БАЛ исследованы на иммуноферментном анализаторе «Hydro Flex» (TECAN, Австрия) с помощью наборов Вектор-Бест (Россия) для количественного определения уровня MCP-1 и VEGF и наборов RayBiotech (США) для количественного определения уровня MMP-1, MMP-7, MMP-9.

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

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10,0. Показатели представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное

отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) 25 и 75 перцентиля при непараметрическом. При сравнении групп применены критерии Краскела – Уоллиса и χ^2 . Для оценки различий между 2 группами в зависимости от нормальности распределения и типа данных использован коэффициент корреляции r -Пирсона. Связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Признаки ПЛФ, согласно критериям диагностики Американского торакального общества, выявлены у 30 обследованных, в том числе у 12 пациентов с ИЛФ и у 18 – с ГП. Возраст пациентов с признаками ПЛФ был статистически выше пациентов с ИЛФ без признаков ПЛФ ($67,3 \pm 6,9$ vs $57,5 \pm 11,1$ года; $p < 0,001$). Средний возраст пациентов с ГП и признаками ПЛФ был сопоставим со средним возрастом пациентов с ИЛФ ($67,1 \pm 6,5$ vs $67,5 \pm 7,3$ года соответственно; $p = 0,4$).

Данные о степени выраженности одышки по шкале mMRC и динамики функциональных методов исследования представлены в *табл. 1*.

Показатели вентиляционной функции легких исходно статистически значимо отличались в 1-й и 3-й группах: ФЖЕЛ у пациентов с ИЛФ составила $2,48 \pm 0,72$ л, а у больных с ГП без признаков ПЛФ – $2,82 \pm 0,83$ л ($p = 0,01$). Исходные показатели ФЖЕЛ при ГП с признаками фиброза составили $2,65 \pm 0,78$ л и были сопоставимы с показателями 1-й и 3-й групп ($p = 0,2$ и $p = 0,3$ соответственно). Показатели DLCO были статистически значимо ниже у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с группой ГП без признаков ПЛФ и составили при ИЛФ $53,1 \pm 13,3\%$, при ГП с признаками ПЛФ $61,1 \pm 16,9\%$ в сравнении с $70,1 \pm 18,8\%$ у пациентов с ГП без ПЛФ ($p = 0,01$ и $p = 0,01$ соответственно).

Исследования уровней MCP-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 в жидкости БАЛ показали, что исходно эти показатели были выше у пациентов 1-й и 2-й групп с ПЛФ в сравнении с данными пациентов с ГП без ПЛФ (*табл. 2*). Исходные уровни металлопротеиназ MMP-1, MMP-7, MMP-9 при ИЛФ были сопоставимы с аналогичными показателями при ГП с признаками ПЛФ. Уровни MMP-1,

● **Таблица 1.** Динамика показателей функции внешнего дыхания и выраженности одышки у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и гиперчувствительным пневмонитом

● **Table 1.** Changes in pulmonary function test results and dyspnoea severity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis

Показатель	ИЛФ		ПЛФ при ГП		ГП без ПЛФ		p
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.	
ЖЕЛ, л	2,39 (1,61; 3,15)	2,05 (1,3; 2,89)	2,59 (1,39; 3,98)	2,28 (1,38; 3,43)	2,76 (1,47; 4,28)	2,72 (1,4; 4,13)	0,02
ФЖЕЛ, л	2,48 (1,66; 3,18)	2,12 (1,34; 3,02)	2,65 (1,47; 4,02)	2,3 (1,47; 3,54)	2,85 (1,51; 4,32)	2,78 (1,42; 4,2)	0,02
DLCO, %	53,1 (38,2; 68,9)	48,2 (34,7; 57,8)	61,1 (47,1; 73,7)	56,5 (44,5; 66,8)	70,1 (55,3; 83,8)	68,3 (53,1; 82)	0,005
mMRC, баллы	3,6 (2,8; 5,5)	3,9 (2,9; 5,9)	3,5 (2,5; 4,7)	3,8 (2,8; 5,1)	3,1 (2,1; 5,1)	3,0 (1,5; 4,3)	0,03

Примечание. ИЛФ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; DLCO – диффузионная способность легких для монооксида углерода; mMRC – шкала Modified Medical Research Council; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Краскела – Уоллиса.

MMP-7, MMP-9 были статистически значимо выше у пациентов с ГП и ПЛФ при сравнении ГП без признаков фиброза ($p = 0,03$ для MMP-1; $p = 0,05$ для MMP-7 и $p = 0,05$ для MMP-9 соответственно). Вместе с тем, при изучении динамики исследуемых показателей через 12 мес. только у показателя MMP-7 выявлена отрицательная корреляция между повышением уровня данного показателя в БАЛ в течение 12 мес. со снижением ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и DLCO $\geq 10\%$ от должных в течение 1 года ($r = -0,65$; $p = 0,004$ и $r = -0,78$; $p = 0,002$ соответственно).

Динамика показателей уровней металлопротеиназ (MMP-1, MMP-7, MMP-9), MCP-1 и VEGF в жидкости БАЛ у пациентов с ИЛФ и ГП представлена в *табл. 2*.

Концентрации MCP-1 и VEGF в БАЛ также были статистически значимо выше в группах пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ в сравнении с 3-й группой. Показатели VEGF в жидкости БАЛ при ГП без признаков ПЛФ ($164,6 \pm 30,1$ пг/мл) исходно были статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИЛФ ($231,3 \pm 39,2$ пг/мл, $p = 0,004$) и у пациентов с ПЛФ при ГП ($212,5 \pm 35,1$ пг/мл, $p = 0,006$). Статистически значимых различий между исходными показателями VEGF и уровнями VEGF через 12 мес. в 1-й и 2-й группах не выявлено ($p = 0,8$ при ИЛФ, $p = 0,7$ при ГП с ПЛФ).

Уровень MCP-1 у пациентов с ИЛФ ($774,5 \pm 184,9$ пг/мл) и пациентов с ГП и ПЛФ ($763,5 \pm 192,1$ пг/мл) был статистически значимо выше, чем у пациентов с ГП без признаков ПЛФ ($309,4 \pm 75,1$ пг/мл, $p < 0,001$ для ИЛФ; $p < 0,001$ для ГП с ПЛФ). Через 12 мес. выявлена отрицательная корреляция между уровнем MCP-1 в БАЛ больных ИЛФ и пациентов с ГП с ПЛФ с показателями ФЖЕЛ $\geq 5\%$ ($r = -0,69$; $p = 0,007$) и DLCO $\geq 10\%$ ($r = -0,81$; $p = 0,003$ соответственно).

Уровень MCP-1 у пациентов с ИЛФ ($774,5 \pm 184,9$ пг/мл) и пациентов с ГП и ПЛФ ($763,5 \pm 192,1$ пг/мл) был статистически значимо выше, чем у пациентов с ГП без признаков ПЛФ ($309,4 \pm 75,1$ пг/мл, $p < 0,001$ для ИЛФ; $p < 0,001$ для ГП с ПЛФ). Через 12 мес. выявлена отрицательная корреляция между уровнем MCP-1 в БАЛ больных ИЛФ и пациентов с ГП с ПЛФ с показателями ФЖЕЛ $\geq 5\%$ ($r = -0,69$; $p = 0,007$) и DLCO $\geq 10\%$ ($r = -0,81$; $p = 0,003$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проведены единичные исследования для поиска лабораторных биомаркеров ПЛФ. Концентрации металлопротеиназ MMP-1, MMP-7, MMP-9 изучены в сыворотке крови пациентов с ИЛФ и ГП, установлено, что наиболее значимой для диагностики ПЛФ является уровень MMP-7 [14, 15]. По данным J. Guiot et al., значение MMP-7 в сыворотке крови при ИЛФ на уровне $12,1$ нг/мл было значимо связано со смертностью от всех причин, в то время как в исследовании Y. Bauer et al., среднее значение уровня MMP-7 в сыворотке крови при ИЛФ составило $4,94$ нг·мл⁻¹ в сравнении $2,25$ нг·мл⁻¹ у независимой контрольной группой [16, 17].

Представленные данные зарубежных исследований весьма разнородны, однако не противоречат данным, полученным в ходе нашего исследования, в котором среднее значение MMP-7 в жидкости БАЛ при ИЛФ составило $7,9 \pm 2,2$ нг/мл, что может отражать сходные уровни MMP-7 в сыворотке крови и жидкости БАЛ у пациентов с ПЛФ.

Выявленная в нашем исследовании связь повышения уровня MMP-7 в БАЛ при ИЛФ и ГП со снижением ФЖЕЛ и DLCO сопоставима с данными Y. Bauer et al., которые показали отрицательную корреляцию уровня MMP-7 в сыворотке со снижением ФЖЕЛ и DLCO при ИЛФ, а также данными W.S. Bowman et al., согласно которым уровни MMP-7 в сыворотке крови у пациентов с ГП коррелировали с нарушением функции легких [13, 17]. В исследовании M. Bruzova et al. уровни MMP-7 в БАЛ существенно не различались среди пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ, что сопоставимо с полученными нами данными [18].

По данным S. Willems et al., уровни MCP-1 в БАЛ при ИЛФ были выше, чем при ИЗЛ без ПЛФ, что согласуется с полученными нами данными. Вместе с тем, в этом исследовании средняя концентрация MCP-1 в БАЛ при ИЛФ была выше аналогичного показателя, полученного в нашем исследовании ($774,5 \pm 184,9$ пг/мл), что может быть обусловлено высокой вариабельностью данного показателя (в исследовании S. Willems et al. медиана *Me* составила $294,1$ (106,9; 1307,0) пг/мл) [19].

● **Таблица 2.** Динамика показателей уровней металлопротеиназ (MMP-1, MMP-7, MMP-9), MCP-1 и VEGF в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и гиперчувствительным пневмонитом

● **Table 2.** Changes in metalloproteinase levels (MMP-1, MMP-7, MMP-9), MCP-1 and VEGF in bronchoalveolar lavage fluid obtained from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis

Показатель	ИЛФ (n = 12)		ГП с ПЛФ (n = 18)		ГП без ПЛФ (n = 32)		p
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.	
MMP-1, пг/мл	$673,8 \pm 118,4$	$699,5 \pm 88,2$	$662,8 \pm 118,4$	$679,8 \pm 108,1$	$278,1 \pm 81,1$	$265,2 \pm 101,2$	0,03
MMP-7, нг/мл	$7,9 \pm 2,2$	$8,5 \pm 2,7$	$7,75 \pm 2,9$	$8,4 \pm 3,5$	$5,75 \pm 2,75$	$4,75 \pm 3,21$	0,01
MMP-9, пг/мл	12402 ± 926	13127 ± 628	11339 ± 1726	11298 ± 1521	5622 ± 883	6622 ± 1281	0,05
MCP-1, пг/мл	$774,5 \pm 184,9$	$812,6 \pm 167$	$763,5 \pm 192,1$	$801,5 \pm 182,1$	$309,4 \pm 75,1$	$321,2 \pm 65,3$	0,02
VEGF, пг/мл	$231,3 \pm 39,2$	$240,4 \pm 32,2$	$212,5 \pm 35,1$	$221,4 \pm 42,3$	$164,6 \pm 30,1$	$153,7 \pm 52,9$	0,05

Примечание. ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; MMP – металлопротеиназа; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Краскела – Уоллиса.

В настоящее время показатели МСР-1 используются в экспериментальных исследованиях для оценки эффективности терапии антифибротическими препаратами в мышечной модели фиброза легких, индуцированного блеомицином, что представляет особый интерес для изучения [20, 21]. Согласно данным ретроспективного исследования, проведенного недавно в Японии и опубликованного в сентябре 2024 г., повышение МСР-1 в жидкости БАЛ определяло худший прогноз выживаемости для пациентов с ПЛФ [22]. Данные о динамике показателей МСР-1 в БАЛ при ИЛФ и ГП в доступной литературе нами не обнаружены.

Таким образом, исследование уровней биомаркеров в бронхоальвеолярной жидкости при ПЛФ представляет собой перспективное направление для раннего выявления пациентов с прогрессированием легочного фиброза; несмотря на разнородные литературные данные, повышенные концентрации MMP-1, MMP-7, MMP-9, МСР-1 и VEGF в жидкости БАЛ у пациентов с ГП могут свидетельствовать о развитии ПЛФ на ранних этапах заболевания.

Выводы

1. Прогрессирующие легочные фиброзы, представленные ИЛФ и ГП, имеют схожий профиль биомаркеров бронхоальвеолярной жидкости.

2. Выявлено статистически значимое повышение исходных показателей уровней МСР-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 в жидкости БАЛ у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ по сравнению с больными ГП без ПЛФ.

3. Повышение уровней MMP-7 и МСР-1 в жидкости БАЛ имеет обратную корреляционную связь с динамикой показателей ФЖЕЛ и DLCO в течение года, соответствующей критериям ПЛФ, что позволяет использовать данные показатели в качестве биомаркеров прогрессирующего легочного фиброза.



Поступила / Received 31.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2025

Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

- Кузубова НА, Титова ОН, Склярова ДБ. Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом: патогенетические особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020;(17):99–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-99-106>.
- Kuzubova NA, Titova ON, Skliarova DV. Interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis: pathogenetic features and approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):99–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-99-106>.
- George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925–934. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6).
- Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>.
- Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. *Adv Ther*. 2021;38(7):4100–4114. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01786-8>.
- Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180077. <https://doi.org/10.1183/16000661.0077-2018>.
- Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herzeg R, Nasser M, Richeldi L, Hoffmann-Vold AM, Cottin V. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv Ther*. 2021;38(2):854–867. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01578-6>.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>.
- Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, Donohoe K, Garlick K, Scallan C et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2102571. <https://doi.org/10.1183/13993003.02571-2021>.
- Hogea SP, Tudorache E, Pescaru C, Marc M, Oancea C. Bronchoalveolar lavage: role in the evaluation of pulmonary interstitial disease. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(11):1117–1130. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1806063>.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
- Bowman WS, Echt GA, Oldham JM. Biomarkers in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: Optimizing Diagnosis, Prognosis, and Treatment Response. *Front Med*. 2021;8:680997. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.680997>.
- Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>.
- Bowman WS, Newton CA, Linderholm AL, Neely ML, Pugashetti JV, Kaul B et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(6):593–602. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00503-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00503-8).
- Khan FA, Stewart I, Saini G, Robinson KA, Jenkins RG. A systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2021;59(4):2101612. <https://doi.org/10.1183/13993003.01612-2021>.
- Majewski S, Szewczyk K, Żal A, Białas AJ, Miłkowska-Dymanowska J, Piotrowski WJ. Serial Measurements of Circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and Periostin in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Receiving Antifibrotic Therapy: An Exploratory Study. *J Clin Med*. 2021;10(17):3864. <https://doi.org/10.3390/jcm10173864>.
- Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 2017;195(3):273–280. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-9993-5>.
- Bauer Y, White ES, de Bernard S, Cornelisse P, Leconte I, Morganti A, Roux S, Nayler O. MMP-7 is a predictive biomarker of disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2017;3(1):00074–2016. <https://doi.org/10.1183/23120541.00074-2016>.
- Brzova M, Pavlova M, Matej R, Sterclova M, Vasakova M. Interstitial Score and Concentrations of IL-4Rα, PAR-2, and MMP-7 in Bronchoalveolar Lavage Fluid Could Be Useful Markers for Distinguishing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Diagnostics*. 2021;11(4):693. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040693>.
- Willems S, Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Wynants M, Doms C, Yserbyt J et al. Multiplex protein profiling of bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis. *Ann Thorac Med*. 2013;8(1):38–45. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.105718>.
- Abdelhady R, Cavalu S, Saber S, Elmowafy R, Morsy NE, Ibrahim S et al. Mirtazapine, an atypical antidepressant, mitigates lung fibrosis by suppressing NLRP3 inflammasome and fibrosis-related mediators in endotracheal bleomycin rat model. *Biomed Pharmacother*. 2023;161:114553. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114553>.
- Guilherme RF, Silva JBNF, Waclawick I, Fraga-Junior VS, Nogueira TO, Peclli C et al. Pleiotropic antifibrotic actions of aspirin-triggered resolvins D1 in the lungs. *Front Immunol*. 2023;14:886601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.886601>.
- Furuta K, Fujimoto D, Matsunashi A, Shibaki R, Taniya S, Tanaka M et al. Prognostic impact of cytokines and chemokines in bronchoalveolar lavage fluid on acute exacerbation of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Med*. 2024;231:107721. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107721>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Болотова**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Болотова**
 Написание текста – **Ю.Г. Юркова**
 Сбор и обработка материала – **Ю.Г. Юркова, И.В. Гилевич, Л.В. Шульженко**
 Обзор литературы – **Ю.Г. Юркова**
 Анализ материала – **Е.В. Болотова, Ю.Г. Юркова, Л.В. Шульженко, И.В. Гилевич**
 Статистическая обработка – **Ю.Г. Юркова**
 Редактирование – **Е.В. Болотова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Bolotova**
 Study concept and design – **Elena V. Bolotova**
 Text development – **Yulia G. Yurkova**
 Collection and processing of material – **Yulia G. Yurkova, Irina V. Gilevich, Larisa V. Shulzhenko**
 Literature review – **Yulia G. Yurkova**
 Material analysis – **Elena V. Bolotova, Yulia G. Yurkova, Larisa V. Shulzhenko, Irina V. Gilevich**
 Editing – **Elena V. Bolotova**

Информация об авторах:

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

Юркова Юлия Геннадьевна, аспирант кафедры пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра, Научно-исследовательский институт «Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского»; 360086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; dr.yurkova.yu@yandex.ru

Гилевич Ирина Валерьевна, к.м.н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, Научно-исследовательский институт «Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского»; 360086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; dr.yurkova.yu@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 С.В. Очаповского»; 360086, 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 Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru

Yulia G. Yurkova, Postgraduate Student of the Department of Pulmonology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Pulmonologist, Institution Scientific Research Institute "Ochapovsky Regional Clinic Hospital"; 167, 1 May St., Krasnodar, 360086, Russia; dr.yurkova.yu@yandex.ru

Irina V. Gilevich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Institution Scientific Research Institute "Ochapovsky Regional Clinic Hospital"; 167, 1 May St., Krasnodar, 360086, Russia; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of the Department of Pulmonology, Institution Scientific Research Institute "Ochapovsky Regional Clinic Hospital"; 167, 1 May St., Krasnodar, 360086, Russia; larisa_shulzhenko@mail.ru

Особенности туберкулезной инфекции у детей и подростков (опыт региона)

Т.И. Морозова¹✉, ti-morozova@yandex.ru, Е.Н. Александрова¹, Т.Ю. Салина¹, Д.А. Кудлай^{2,3,4}, Н.П. Докторова⁵, Н.Ю. Николенко⁶

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 1

⁶ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Резюме

Введение. Заболеваемость детского населения туберкулезом – это динамический показатель, характеризующий эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Мониторинг эпидемической ситуации и ее анализ способствует повышению качества работы «первичного звена» здравоохранения по раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков, формированию групп повышенного риска по заболеванию и проведению в данных группах профилактических мероприятий.

Цель. Провести анализ современной эпидемической ситуации по туберкулезу у детей и подростков в Саратовской области, оценить работу по раннему выявлению туберкулеза среди детского населения за пятилетнее наблюдение (2019–2023 гг.) и в группах повышенного риска.

Материалы и методы. Изучены статистические данные ФГСН №33 и сведения, представленные в годовых отчетах из районов области и г. Саратова за 2019–2023 гг.

Результаты. При сравнении с данными 2001 г. заболеваемость населения в 2023 г. уменьшилась в 3,5 раза, заболеваемость детей и подростков – в 8,5 и 2,6 раза соответственно. При сравнительном анализе эффективности применения кожных проб в раннем выявлении активного туберкулеза у детей до 14 лет установлено преобладающее значение Диаскинтеста. Анализ методов выявления туберкулеза у подростков доказывает правомерность двукратных обследований на туберкулез в течение года с чередованием постановки Диаскинтеста и проведением контрольной флюорографии в 15, 16, 17 лет. Проведена оценка результатов Диаскинтеста у детей с медико-биологическими ($n = 14\ 840$) и социальными факторами риска ($n = 3\ 767$). Уровень латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) составил 1,4 и 3,3% в каждой группе соответственно, что выше общепопуляционного в регионе (0,6%).

Выводы. Мониторинг показателя заболеваемости туберкулезом детей и подростков в Саратовской области свидетельствует о достаточном качестве противотуберкулезной работы в регионе. Полученные данные подтверждают обоснованность применения у подростков иммунодиагностики как основного скринингового метода на туберкулезную инфекцию.

Ключевые слова: туберкулез, аллерген туберкулезный рекомбинантный, дети, подростки, латентная туберкулезная инфекция

Для цитирования: Морозова ТИ, Александрова ЕН, Салина ТЮ, Кудлай ДА, Докторова НП, Николенко НЮ. Особенности туберкулезной инфекции у детей и подростков (опыт региона). *Медицинский совет*. 2025;19(9):124–132. <https://doi.org/10.21518/ms2025-182>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of tuberculosis infection in children and adolescents (local knowledge)

Tatiana I. Morozova¹✉, ti-morozova@yandex.ru, Elena N. Aleksandrova¹, Tatiana Yu. Salina¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3,4}, Natalia P. Doktorova⁵, Nikolay Yu. Nikolenko⁶

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia

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

³ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

⁵ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 1, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia

⁶ Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control; 10, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Introduction. TB incidence rate among children is a dynamic indicator used to describe the epidemic situation of tuberculosis. Monitoring and analysis of the epidemic situation helps improve the performance of the primary health care in the early detection of tuberculosis in children and adolescents, the formation of groups at high risk of exposure to tuberculosis and the implementation of preventive measures in these groups.

Aim. To provide a detailed analysis of the current epidemiological situation of tuberculosis among children and adolescents in the Saratov region, assess the implementation of early detection of tuberculosis in the pediatric population over a five-year observation period (2019–2023) and in high-risk groups.

Materials and methods. The statistical data on TB patients collected using Federal Statistical Observation Form No. 33 and the information presented in the annual reports from different areas of the region and Saratov city for the period from 2019 to 2023 were studied.

Results. The incidence rates in population were 3.5 times lower in 2023 compared to 2001, the incidence rates among children and adolescents decreased as follows: 8.5 times in children and 2.6 times in adolescents. The comparative analysis of the effectiveness of skin tests in the early detection of active tuberculosis in children under 14 years showed the prevailing value of Diaskintest. The analysis of TB detection methods in adolescents proves the appropriateness of TB testing done twice over the course of a year, alternating between using Diaskintest and check-up X-ray at the age of 15, 16, 17 years. The results of Diaskintest in children with medical and biological ($n = 14,840$) factors, as well as social risk factors ($n = 3,767$) were assessed. The level of latent tuberculosis infection (LTBI) in each group was 1.4% and 3.3%, respectively, which is higher than that (0.6%) in the general population of the region.

Conclusions. Monitoring TB incidence rates among children and adolescents in the Saratov region indicates sufficient performance of anti-tuberculosis program in the region. The data obtained confirm the rationale for using immunodiagnostics in adolescents as the key screening test for tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, recombinant tuberculosis allergen, children, adolescents, latent tuberculosis infection

For citation: Morozova TI, Aleksandrova EN, Salina TYu, Kudlay DA, Doktorova NP, Nikolenko NYu. Characteristics of tuberculosis infection in children and adolescents (local knowledge). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-182>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Саратовской области отмечается снижение показателя заболеваемости туберкулезом как взрослого, так и детского населения, что отражает общую тенденцию по улучшению эпидемической ситуации в Российской Федерации [1]. Туберкулез на территории региона является управляемой инфекцией за счет налаженной системы выявления, диагностики, лечения и профилактики данного специфического процесса [2].

Заболеваемость детского населения туберкулезом – это динамический показатель, характеризующий эпидемическую ситуацию по туберкулезу и зависящий от социально-экономических, медико-биологических факторов, включая проводимую противотуберкулезную работу в территории. В последние 20 лет в Саратовской области отмечается снижение заболеваемости туберкулезом детей и подростков, не регистрируется туберкулезный менингит. Эти данные показывают общий вектор снижения показателя заболеваемости как всего населения в Саратовском регионе, так и тренд по улучшению эпидемической ситуации в Российской Федерации¹ [2–4].

Противотуберкулезная работа в Саратовской области проводится согласно программам: «Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 г. №1640 программа «Развитие здравоохранения» с изменениями на 30 ноября 2023 г. (редакция, действующая с 1 января 2024 г.)»; «Постановление «О государственной программе Саратовской области «Развитие здравоохранения» от 17 декабря 2018 г. №696-П (с изменениями на 26 сентября 2023 г.)»;

действующим клиническим рекомендациям [5–7]; приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» и Постановлению главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями на 25 мая 2022 г.)² [8].

Мониторинг эпидемической ситуации и ее анализ способствует повышению качества работы «первичного звена» здравоохранения по раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков, формированию групп повышенного риска по заболеванию и проведению в данных группах профилактических мероприятий. Ежемесячно проводимый в территории мониторинг эпидемической ситуации включает данные из всех районов области по проведенной противотуберкулезной работе с акцентом на раннее выявление туберкулеза – постановка кожных иммунологических проб и контрольные флюорографические обследования подростков 15, 16, 17 лет, формирование групп риска и их обследование, проведение профилактического обследования лучевыми методами, сведения по вакцинопрофилактике (вакцинация/ревакцинация БЦЖ).

Распространенность туберкулезной инфекции может быть определена только в условиях сплошного обследования населения при помощи иммунологических тестов. Организационные подходы к обследованию детского населения на туберкулезную инфекцию в разных странах

¹ Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в РФ за 2023 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций, оказывающих фтизиатрическую помощь. Режим доступа: <https://rutube.ru/video/ae3f312805b4efa2b671c2a8ae03d3ce3>.

² Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями на 25 мая 2022 года).

неодинаковы. Существуют страны, в которых обследования проводятся лишь в группах риска, такой подход возможен в условиях невысокой заболеваемости туберкулезом в целом. В Российской Федерации нормативными документами определено массовое обследование (скрининг) на туберкулез всего детско-подросткового населения³ [5, 6]:

а) дети в возрасте от 1 до 7 лет (включительно) – иммунодиагностика с применением аллергена бактерий с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении; при этом детям в возрасте от 0 до 7 лет с измененной чувствительностью к туберкулину (впервые положительная проба «вираж», нарастание пробы, гиперергическая проба) и установленным фактом первичного туберкулезного инфицирования дальнейший скрининг на туберкулезную инфекцию проводится с применением пробы с АТР;

б) дети в возрасте от 8 до 14 лет (включительно) – иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении;

в) дети в возрасте от 15 до 17 лет (включительно) – иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении и цифровое рентгенологическое (флюорографическое) исследование органов грудной клетки (легких); при этом подростковый возраст (15–17 лет) отнесен к неспецифическому фактору риска развития туберкулеза, в связи с чем подростки обследуются два раза в год – иммунодиагностика и лучевые методы с интервалом 6 мес.

Для проведения иммунодиагностики у детей и подростков в Саратовской области с 2009 г. применяется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест, АО «Генериум», Россия), высокие диагностические возможности которой подтверждены российскими и международными экспертами в исследованиях и рутинной практике [9–15]. В 2021 г. в исследовании И. Васильевой и соавт. показана специфичность Диаскинтеста 97,0% (ДИ 92,0–99,0%), что сопоставимо с данными 2009 г. на этапе разработки теста [15]. Основой Диаскинтеста являются белки ESAT-6 и CFP-10 [16, 17]. В 2022 г. ВОЗ одобрила для раннего выявления туберкулезной инфекции новый класс кожных проб на антигены *Mycobacterium Tuberculosis* – МТБ (TBST – *Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin tests*), к которым относится Диаскинтест⁴.

При невозможности проведения кожных тестов допускается применение альтернативных лабораторных методов. На настоящий момент доступны два российских лабораторных теста – по методике ELISPOT (ТиграТест®ТБ) и ИФА (ИГРА ТБ), эффективность которых доказана многими авторами [18–21].

Цель – провести анализ современной эпидемической ситуации по туберкулезу у детей и подростков в Саратовской области, оценить работу по раннему выявлению туберкулеза среди детского населения за пятилетнее наблюдение (2019–2023 гг.) и в группах повышенного риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены статистические данные ФГСН №33 и сведения, представленные в годовых отчетах из районов области и г. Саратова за 2019–2023 гг. Показатель заболеваемости туберкулезом в целом по области оценивался из расчета 100 тыс. детей и подростков. Заболеваемость среди контактных дается из расчета на 100 тыс. детей и подростков и на 100 тыс. детского населения (0–17 лет), наблюдаемых по IV «А» группе диспансерного учета (ГДУ).

IV «А» группа диспансерного учета (ГДУ)⁵ – лица, находящиеся или находившиеся в контакте с больным туберкулезом по месту жительства (месту пребывания), месту работы или учебы, месту отбывания наказания либо в месте содержания под стражей.

VI «А» группа диспансерного учета (ГДУ)⁵ – дети с измененной чувствительностью иммунологических проб к аллергенам туберкулезным.

В работе проанализированы данные по уровню латентной туберкулезной инфекции в разных возрастных группах детей и подростков. Проанализированы результаты Диаскинтеста (пробы с АТР) в медико-биологических и социальных группах риска детей и подростков.

Медико-биологические группы риска:

- дети, не вакцинированные против туберкулеза;
- дети, больные сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
- дети, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, генно-инженерные иммунобиологические препараты.

Социальные группы риска:

- дети из числа мигрантов, беженцев, вынужденных переселенцев;
- дети, проживающие в организациях социального обслуживания.

Латентная туберкулезная инфекция – положительный результат иммунологических проб при отсутствии клинико-рентгенологических данных по заболеванию [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении с данными 2001 г. заболеваемость населения в 2023 г. в территории уменьшилась в 3,5 раза, заболеваемость детей и подростков – в 8,5 и 2,6 раза соответственно. Коронавирусная инфекция в Саратовской области за период январь 2022 г. – июль 2022 г. («отмена масочного режима») незначительно отразилась на показателе заболеваемости туберкулезом населения. В 2022 г. по сравнению с 2021 г. прирост составил +7,8%, в 2023 г. по отношению к 2022 г. – (-)2,6%. Однако среди детского населения показатель заболеваемости по сравнению с 2021 г. уменьшился в 2022 г. в 2 раза, а в 2023 г. вырос на 37,5% по отношению к 2022 г. Среди подростков данный

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

⁴ WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for tuberculosis infection. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>.

⁵ Приказ МЗ РФ от 13 марта 2019 г. №127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признанными утратившими силу пунктов 16–17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №932н».

показатель последние 3 года (2021–2023 гг.) был относительно стабилен: 10,0–10,0–9,9 на 100 тыс. подростков. Параметр заболеваемости туберкулезом среди разных возрастных групп в области за пятилетие наблюдения был ниже, чем в среднем по Российской Федерации в целом.

Основные территориальные показатели заболеваемости туберкулезом в Саратовской области в сравнении с данными по Российской Федерации представлены в *табл. 1*.

По данным *табл. 1*, за пятилетие наблюдения показатель заболеваемости туберкулезом детей каждый год менялся: от 2,6 на 100 тыс. в 2019 г. до 1,1 на 100 тыс. в 2023 г. При этом каждый четный год (2020, 2022 гг.) от исходного уровня отмечалось снижение заболеваемости детей с последующим увеличением в четные годы (2021–2023 гг.), что, несомненно, связано с активной работой по раннему выявлению туберкулеза (формированию групп риска по результатам поставленных иммунологических проб и дообследованию контингентов лучевыми методами).

При анализе соотношения заболеваемости туберкулезом детей и взрослых отмечено, что на одного ребенка в 2019 г. приходилось 12 взрослых, в 2023 г. – 21 взрослый. В целом по РФ соотношение дети/взрослые оставалось стабильным (5 в 2019 г. и 4 в 2023 г.). По подросткам показатели и в Саратовской области, и в России составили 1:2 на протяжении пяти лет. Полученные данные свидетельствуют о повышении качества работы в очагах туберкулезной инфекции.

В среднем показатель заболеваемости туберкулезом детского населения в возрасте 0–17 лет за последние 3 года наблюдения был в 3 раза ниже, чем в среднем в Российской Федерации. Чем выше уровень организации противотуберкулезных мероприятий в регионе, тем ниже показатель заболеваемости туберкулезом, в первую очередь среди детей и подростков. Настораживает тот факт, что у каждого четвертого заболевшего ребенка (25%) туберкулез выявлялся по жалобам при обращении к врачам общей лечебной сети. У подростков в 1,3 раза чаще по сравнению с детьми специфические процессы диагностировались активно (97,3%). По клинической картине туберкулез был верифицирован только у одного подростка – 2,7%. Проанализированы методы выявления туберкулеза у детей и подростков (*табл. 2*).

При сравнительном анализе эффективности применения кожных проб в раннем выявлении активного туберкулеза у детей до 14 лет установлено преобладающее значение Диаскинтеста (*рис. 1*). В 2020 г. активный туберкулез выявлялся по обращению, учитывая коронавирусную инфекцию.

Анализ методов выявления туберкулеза у подростков доказывает правомерность двукратных обследований на туберкулез в течение года с чередованием постановки Диаскинтеста и проведением контрольной флюорографии в 15, 16, 17 лет, что в Саратовской области закреплено ведомственными приказами.

Противотуберкулезную работу в группах риска (IV «А», VI «А» группы диспансерного учета) отражает показатель заболеваемости в данных группах наблюдения (*табл. 3*).

Показатель заболеваемости населения туберкулезом снижается, уменьшается количество детей и подростков, наблюдаемых в очагах туберкулезной инфекции по IV «А» группе диспансерного учета. При этом при малых абсолютных значениях числа заболевших контактных лиц увеличивается показатель заболеваемости в IV «А» группе учета. За пятилетие наблюдения среди всех заболевших туберкулезом детей и подростков ($n = 61$ чел.) только 14,7% были из очагов туберкулезной инфекции ($n = 9$ чел.). Полученные данные предполагают необходимость работы с окружением детей с положительным Диаскинтестом, что подтверждено в работах Е. Богородской и соавт. [22, 22].

За пятилетний период наблюдения отсутствовали больные туберкулезом дети и подростки при наблюдении в VI «А» группе учета. Наличие больных

● **Таблица 1.** Территориальная заболеваемость туберкулезом среди взрослых, детей и подростков по годам наблюдения (ф. 8) на 100 тыс. населения

● **Table 1.** Community-based TB incidence among adults, children and adolescents by observation year (Form No. 8) per 100,000 population

Категории пациентов	Годы наблюдения				
	2019	2020	2021	2022	2023
Взрослые СО	31,4	24,7	21,7	23,4	22,8
Взрослые РФ	41,2	32,4	31	31,1	29,6
Дети СО	2,6	0,5	1,6	0,8	1,1
Дети РФ	7,7	6,2	6,7	6,7	6,7
Подростки СО	17,8	7,2	10	10	9,9
Подростки РФ	16,5	12,7	12,2	12,8	12,7
Заболеваемость 0–17 лет СО	2,3	1,6	2,9	2,3	2,5
Соотношение: дети – взрослые СО (заболеваемость)	12	49	14	29	21
Соотношение: дети – взрослые РФ (заболеваемость)	5	5	5	5	4
Соотношение: подростки – взрослые СО (заболеваемость)	2	3	2	2	2
Соотношение: подростки – взрослые РФ (заболеваемость)	2	3	3	2	2

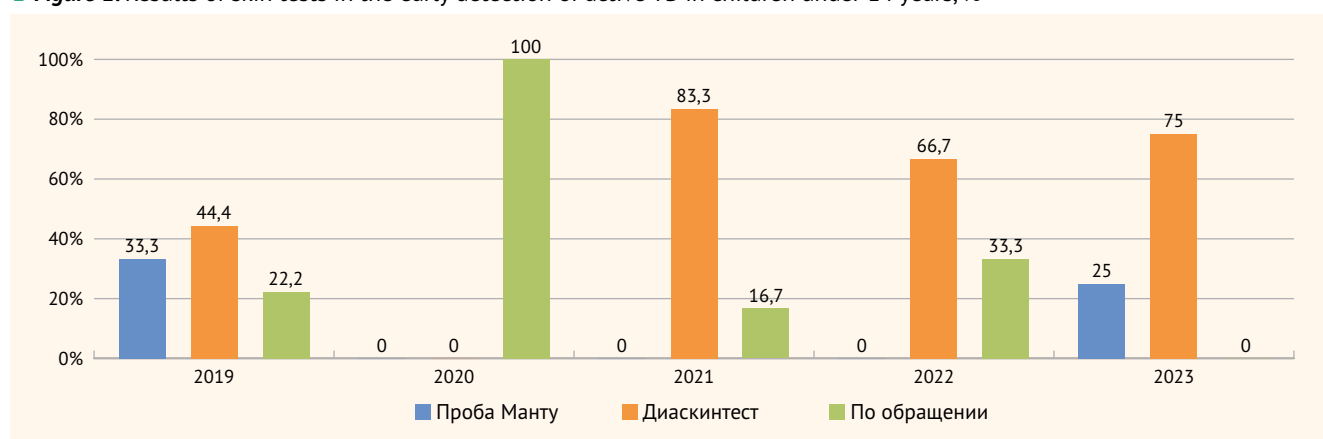
СО – Саратовская область, РФ – Российская Федерация

● **Таблица 2.** Активно выявленный туберкулез у детей и подростков в Саратовской обл., %

● **Table 2.** TB cases actively diagnosed in children and adolescents in the Saratov region, %

Возрастная группа	Годы наблюдения				
	2019	2020	2021	2022	2023
Уд. вес в/в детей, выявленных при проф. осмотрах	77,8%	50,0%	83,3	66,7	100,0
Уд. вес в/в подростков, выявленных при проф. осмотрах	100%	80%	100,0	85,7	85,7

- **Рисунок 1.** Результаты применения кожных проб в раннем выявлении активного туберкулеза у детей до 14 лет, %
- **Figure 1.** Results of skin tests in the early detection of active TB in children under 14 years, %



- **Таблица 3.** Заболеваемость туберкулезом детей и подростков в IV «А», VI «А» группах диспансерного наблюдения (2019–2023 гг.) (по ф. 33)

- **Table 3.** TB incidence rates among children and adolescents in IV A, VI A follow-up care categories (2019–2023) (Form No. 33)

Группы учета	Годы наблюдения/показатель заболеваемости				
	2019	2020	2021	2022	2023
IV «А» (абс. и на 100 тыс.)*	2 143,4	1 73,3	2 214,6	3 361,4	1 127,7
VI «А»	нет	нет	нет	нет	нет

* На 100 тыс. контактных детей и подростков (0–17 лет), состоящих на учете по IV «А» группе диспансерного наблюдения.

туберкулезом контактных по данной патологии детей и подростков во многом зависит от приверженности родителей и опекунов к выполнению рекомендаций врачей по разобщению контакта с больными туберкулезом взрослыми, проведению регулярного обследования и превентивной терапии.

Массовый скрининг детского населения на туберкулез в территории проводится методом постановки кожных иммунологических проб (табл. 4).

По данным разных авторов, алгоритм скрининга, проводимый в соответствии с Приказом 124н МЗ РФ, обеспечивает высокое качество выявления туберкулеза, что отражается на показателях заболеваемости не только детей и подростков, но и лиц молодого возраста [24–29].

Охват детей за пятилетний период наблюдения кожными иммунологическими пробами (проба Манту с 2 ТЕ, проба с АТР) составлял в среднем 96,8%. Исключение составил 2021 г., когда в территории была коронавирусная инфекция – 94,0%. Группы детей повышенного риска заболевания туберкулезом по медико-социальным показаниям, когда иммунологические кожные пробы ставятся двукратно, составляют в среднем 1,4% от всего детского населения. В 2019–2020 гг. двукратно иммунологические пробы не достигали 95% от числа запланированных лиц и в среднем составляли 75,4%. В последующие три года наблюдения охват составлял 95,7%. При взятии в VI «А» группу диспансерного наблюдения дети были

обследованы лучевыми методами в среднем в 92,6% случаев. Однако в 2021–2022 гг. (коронавирусная инфекция в территории) охват данной группы детей рентгенологическими методами не достигал 90,0% (89,3–89,9%). Среди подростков за пятилетие наблюдения кожные пробы с АТР были поставлены в среднем у 97,2% обследуемых, охват профилактическими флюорографическими обследованиями в среднем составлял 97,7%. Лучевыми методами при отборе в VI «А» группу наблюдения были обследованы в среднем 99,7% подросткового населения, за исключением 2020 г. – 85,3%. Недостаточно полный охват детского населения кожными иммунологическими пробами, отсутствие обследования в показанных случаях лучевыми методами способствовали течению первичного туберкулеза по типу «самозаживления» с формированием кальцинатов как в легочной ткани, так и во внутригрудных лимфатических узлах. За пять лет наблюдения впервые выявленные кальцинаты в легочной ткани/внутригрудных лимфатических узлах составляли 0,2–0,3 на 1000 обследованных кожными пробами детей и подростков.

Среди детей и подростков по результатам поставленного Диаскинтеста (пробы с АТР) латентная туберкулезная инфекция (туберкулезное инфицирование) представлена в табл. 5.

С учетом стабильного охвата кожными иммунологическими пробами (в среднем 98%) детей и подростков ЛТИ (туберкулезное инфицирование) в среднем за 2021–2023 гг. составляло 0,6%, что отражает уменьшение резервуара туберкулезной инфекции в области.

Проведена оценка результатов Диаскинтеста у детей с медико-биологическими ($n = 14\,840$) и социальными факторами риска ($n = 3\,767$). Уровень ЛТИ составил 1,4 и 3,3% в каждой группе соответственно (рис. 2), что выше общепопуляционного в регионе (0,6%). При этом в группе социально неблагополучных детей доля гиперергических реакций составила 0,6%. По данным Н. Барминой и соавт., гиперергические пробы напрямую коррелирует с высоким риском наличия взрослого больного туберкулезом в окружении ребенка [22].

Полный объем обследования выполнен у детей с гиперергическими результатами Диаскинтеста в социальных группах риска. Также высокий удельный вес

● **Таблица 4.** Обследование детского населения кожными иммунологическими пробами по годам наблюдения (2019–2023 гг.)
 ● **Table 4.** Immunological skin testing of paediatric population by observation year (2019–2023)

Исследование	Обследовано	Поставлено проб (от плана) однократно	Поставлено проб (от плана) двукратно	Обследовано лучевыми методами при отборе в группу риска	Впервые выявленные кальцинаты (дети и подростки, ф. 33)
2019 г.					
Р. Манту 2 ТЕ, 1–7 лет	180 390	97,40%	82,70%	96,10%	0,3 на 1000 обследованных (n = 116)
АТР, 8–14 лет	174 313	98,10%	83,40%	96,10%	
АТР, 15–17 лет	651 777	97,20%	-	97,10%	
2020 г.					
Р. Манту 2 ТЕ, 1–7 лет	134 741	92,40%	71,70%	91,00%	0,26 на 1000 обследованных (n = 107)
АТР, 8–14 лет	138 061	95,50%	63,90%	91,00%	
АТР, 15–17 лет	62 961	93,50%	-	85,30%	
2021 г.					
Р. Манту 2 ТЕ, 1–7 лет	177 959	97,30%	94,30%	89,30%	0,2 на 1000 обследованных (n = 88)
АТР, 8–14 лет	182 752	98,70%	95,90%	89,30%	
АТР, 15–17 лет	68 302	98,10%	99,10%	97,60%	
2022 г.					
Р. Манту 2 ТЕ, 1–7 лет	17 111	98,20%	95,20%	89,90%	0,2 на 1000 обследованных (n = 94)
АТР, 8–14 лет	189 118	98,60%	95,20%	89,90%	
АТР, 15–17 лет	68 393	98,60%	-	97,70%	
2023 г.					
Р. Манту 2 ТЕ, 1–7 лет	158 315	96,80%	97,20%	96,90%	0,3 на 1000 обследованных (n = 116)
АТР, 8–14 лет	191 205	97,90%	96,40%	96,90%	
АТР, 15–17 лет	69 420	98,40%	-	99,70%	

● **Таблица 5.** Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков по годам наблюдения (2019–2023 гг.) (ф. 33)
 ● **Table 5.** Latent TB infection in children and adolescents by observation year (2019–2023) (Form No. 33)

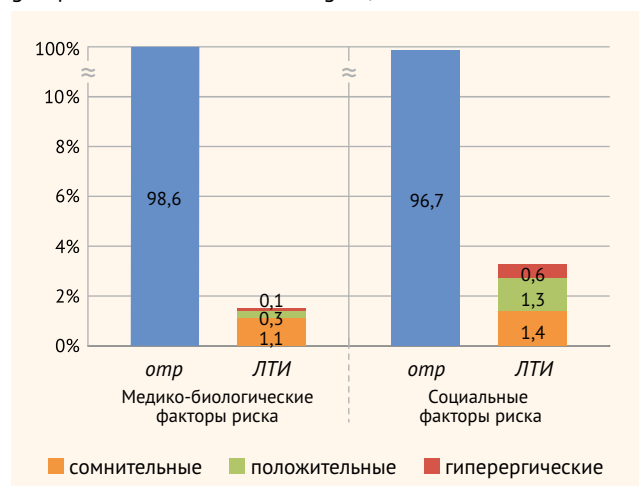
ЛТИ	Годы наблюдения				
	2019	2020	2021	2022	2023
Дети	1% 1 734 чел.	1,5% 2 656 чел.	0,6% 1 079 чел.	0,5% 946 чел.	0,6% 1 147 чел.
Подростки	1,9% 1 238 чел.	1,5% 765 чел.	0,7% 478 чел.	0,6% 410 чел.	0,6% 416 чел.

ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция.

обследованных среди лиц с положительными результатами Диаскинтеста установлен среди детей с социальными факторами риска развития болезни (95,9%). Среди детей с медико-биологическими предикторами туберкулеза только две трети детей с положительными результатами Диаскинтеста обследовано лучевыми методами (61,9%) и менее половины с сомнительными результатами (46,3%) (рис. 3). Обследование детей проводилось при подписании добровольного информированного согласия родителей на диагностические процедуры.

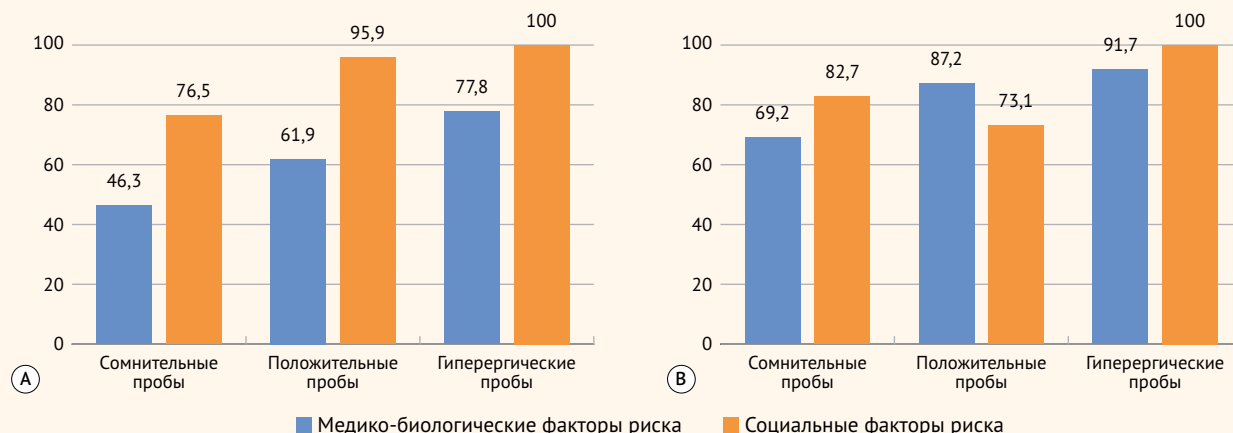
Как известно, превентивная терапия (ПТ) является профилактикой возникновения локальных форм туберкулеза. Наличие положительного и сомнительного

● **Рисунок 2.** Результаты Диаскинтеста у детей в группах риска по развитию туберкулеза в Саратовской обл., %
 ● **Figure 2.** Results of Diaskintest in children of high-risk groups for TB in the Saratov region, %



результата Диаскинтеста является показанием для проведения профилактической терапии. Однако полноценный охват профилактическим лечением проведен только детям с гиперергическим результатом Диаскинтеста (рис. 3), что связано с наличием разрешения родителей и опекунов на превентивную терапию.

● **Рисунок 3.** Доля детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией, которым проведено обследование (А) и профилактическое лечение в группах риска (В)
 ● **Figure 3.** Proportion of children and adolescents with latent TB infection who underwent testing (A) and preventive treatment in risk groups (B)



ВЫВОДЫ

Мониторинг показателя заболеваемости туберкулезом детей и подростков в Саратовской области, анализ проводимых в территории мероприятий по раннему выявлению туберкулеза среди детского населения, показатель заболеваемости туберкулезом контактных лиц свидетельствуют о достаточном качестве противотуберкулезной работы в регионе. Несмотря на более низкие параметры заболеваемости детского населения в нашей территории в сравнении с цифрами РФ, для дальнейшего снижения показателя заболеваемости туберкулезом детей и подростков необходимо увеличить охват иммунодиагностикой детских контингентов до 98%, а обследование лучевыми

методами диагностики – не менее 98%, включая выполнение компьютерных томограмм органов грудной полости, что позволит своевременно выявлять первичные формы туберкулеза и уменьшит количество детей с самоизлеченным туберкулезом. Полученная информация подтверждает обоснованность применения у подростков иммунодиагностики как основного скринингового метода на туберкулезную инфекцию. Накопленные агрегированные данные демонстрируют целесообразность повышения качества работы по проведению превентивной терапии в группах риска по развитию заболевания.

Поступила / Received 03.03.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025
 Принята в печать / Accepted 09.04.2025

Список литературы / References

- Васильева ИА, Стерликов СА, Тестов ВВ, Михайлова ЮВ, Голубев НА, Кучерявая ДА, Пономарев СБ. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022–2023 гг. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2024. 95 с.
- Данилов АН, Морозова ТН, Докторова НП. Динамика основных эпидемических показателей по туберкулезу в Саратовской области. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(2):289–293. Режим доступа: https://ssmj.ru/system/files/2014_02_289-293.pdf. Danilov AN, Morozova TI, Doktorova NP. Dynamics of the main epidemic indicators of tuberculosis in the Saratov region. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014;10(2):289–293. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/system/files/2014_02_289-293.pdf.
- Аксенова ВА, Стерликов СА, Кучерявая ДА, Андреева ТВ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2022 году. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024;(1):360–375. Режим доступа: <https://healthproblem.ru/ru/magazines?textEn=1242>. Aksenova VA, Sterlikov SA, Kucheryavaya DA, Andreeva TV. Epidemic situation of tuberculosis in children in 2022. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2024;(1):360–375. (In Russ.) Available at: <https://healthproblem.ru/ru/magazines?textEn=1242>.
- Александрова ЕН, Морозова ТИ, Салина ТЮ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детского населения Саратовской области (2015–2019 гг.). *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(12):33–37. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-33-37>. Aleksandrova EN, Morozova TI, Salina TYu. Tuberculosis situation among the pediatric population of Saratov Region (2015–2019). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(12):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-33-37>.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Довгалюк ИФ и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. Режим доступа: <https://tbclinic.ru/upload/iblock/bb2/6lrdr60e2i7wx0x1qir3o283ulr141p.pdf>.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Валиев РШ и др. *Латентная туберкулезная инфекция у детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. Режим доступа: https://okptd55.gosuslugi.ru/netcat_files/12/191/KR_LTI_2024g.pdf.
- Васильева ИА, Абрамченко АВ, Андронов СА, Баласанянц ГС, Батыров ФА, Богородская ЕМ и др. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2024. Режим доступа: https://www.rokptd.ru/uploads/userfiles/organization_1200/documents/klinik-recomended/tyberkylez-vzroslye-2024.pdf.
- Морозова ТИ, Докторова НП. 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>.
- Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *European Respiratory Journal*. 2015;46(Suppl. 59):PA4524. Available at: <https://elibrary.ru/zdjlqf>.
- Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Ivanova D, Makarova M, Guntupova L, Litvinov V et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *European Respiratory Journal*. 2013;42(Suppl. 57):1995. Available at: <https://elibrary.ru/zdjlphn>.
- Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Ivanova D, Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *European Respiratory Journal*. 2012;40(Suppl. 56):416. Available at: <https://elibrary.ru/zdiazn>.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Долженко ЕН, Кудлай ДА. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012;(8):27–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pkeeyh>.

- Aksenova VA, Baryshnikova LA, Dolzhenko EN, Kudlay DA. Tuberculosis screening in children today: important issues. *Doktor.Ru*. 2012;(8):27–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pkeeyh>.
13. Кудлай ДА, Докторова Н.П. Антигены ESAT-6 и CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы. возможности применения в медицине. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):439–449. <https://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.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763>.
 14. 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. Available at: <https://elibrary.ru/ywnwzsp>.
 15. 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>.
 16. Аксенова ВА, Гордина АВ, Стерликов СА, Кудлай ДА, Кучеряева ДА, Докторова Н.П. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7–15 лет). *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(1):26–32. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-26-32>.
Aksenova VA, Gordina AV, Sterlikov SA, Kudlay DA, Kucheryavaya DA, Doktorova NP. Impact of Active Case Finding on Clinical Structure and Severity of Tuberculosis in School-Aged Children (7–15 Years Old). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(1):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-26-32>.
 17. Поддубная ЛВ, Шилова ЕП, Кудлай ДА, Докторова Н.П. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма М. tuberculosis у детей в современных эпидемических условиях. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(11):47–54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
Poddubnaya LV, Shilova EP, Kudlay DA, Doktorova NP. Immunodiagnostic Tests in the Assessment of Specific Sensitization to M. tuberculosis in Children under the Current Epidemiological Situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(11):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
 18. Еременко ЕП, Бородулина ЕА, Сергеева ИА, Кудлай ДА, Бородулин БЕ. Рекомбинантный in vitro тест Т-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(4):48–52. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-48-52>.
Eremenko EP, Borodulina EA, Sergeeva IA, Kudlay DA, Borodulin BE. Recombinant in vitro test T-SPOT.TB as a screening method for early diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(4):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-48-52>.
 19. Бородулина ЕА, Кудлай ДА, Кузнецова АН, Гладунова ЕП, Калашникова ЕВ. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Иммунология*. 2021;42(4):395–402. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402>.
Borodulina EA, Kudlay DA, Kuznetsova AN, Gladunova EP, Kalashnikova EV. The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya*. 2021;42(4):395–402. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402>.
 20. Русских ОЕ, Кудлай ДА. Место IGRA-тестов (тесты на определение интерферона-гамма) в диагностике туберкулезной инфекции. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):231–235. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>.
Russkikh OE, Kudlay DA. Place of igra tests (tests for interferon-gamma determination) in tuberculosis infection diagnosis. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(6):231–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>.
 21. Бородулина ЕА, Кудлай ДА, Кузнецова АН, Гладунова ЕП, Калашникова ЕВ. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Иммунология*. 2021;42(4):395–402. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402>.
Borodulina EA, Kudlay DA, Kuznetsova AN, Gladunova EP, Kalashnikova EV. The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya*. 2021;42(4):395–402. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402>.
 22. Бармина НА, Барышников ЛА. Возможности повышения эффективности профилактики заболевания у детей в очагах туберкулезной инфекции на примере Пермского края. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(9):50–56. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-50-56>.
Barmina NA, Baryshnikov LA. Ways to enhance the efficiency of tuberculosis prevention in the children exposed to tuberculosis infection illustrated by the example of Perm Krai. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(9):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-50-56>.
 23. Богородская ЕМ, Слогоцкая ЛВ, Белиловский ЕМ, Рошупкина ОМ. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска у взрослого населения города Москвы, 2012–2016 гг. *Туберкулез и социально значимые болезни*. 2017;(2):10–15. Режим доступа: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/386>.
Bogorodskaya EM, Slogotskaya LV, Belilovsky EM, Roshchupkina OM. Latent tuberculosis infection in the adult risk groups in Moscow city, 2012–2016. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2017;(2):10–15. (In Russ.) Available at: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/386>.
 24. Слогоцкая ЛВ, Богородская ЕМ, Шамуратова ЛФ, Севостьянова ТА. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10). *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):15–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Shamuratova LF, Sevostyanova TA. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
 25. Мотанова ЛН, Коновал ОФ. Характеристика эпидемиологии и методов выявления туберкулеза у детей до 14 лет на территории с высокой распространенностью заболевания. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(1):85–89. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-85-89>.
Motanova LN, Konoval OF. Characteristics of the epidemiology and methods of detecting tuberculosis among children under 14 years old in high-burden area. *Pacific Medical Journal*. 2021;(1):85–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-85-89>.
 26. Аксенова ВА, Барышников ЛА, Клевнов НИ, Кудлай ДА. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-66>.
Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
 27. Старшинова АА, Кудлай ДА, Довгалик ИФ, Басанцова НЮ, Зинченко ЮС, Яблонский ПК. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(4):229–235. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235>.
Starshinova AA, Dovgalyuk IF, Yablonsky PK, Kudlay DA, Basantsova NYu, Zinchenko YS. Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnoses in the Russian Federation. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019;98(4):229–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235>.
 28. Баронова ОД, Одинов ВС, Моисеева НН, Терехина ТВ, Акинина СА. Отдаленные результаты применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза в Ставропольском крае. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(5):22–27. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-22-27>.
Baronova OD, Odinets VS, Moiseeva NN, Terekhina TV, Akinina SA. Long-term results of using the skin test with tuberculosis recombinant allergen for tuberculosis detection in Stavropol Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(5):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-22-27>.
 29. Кудлай ДА, Старшинова АА, Довгалик ИФ. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=376§ion=5905>.
Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=376§ion=5905>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.И. Морозова, Е.Н. Александрова

Концепция и дизайн исследования – Т.И. Морозова, Д.А. Кудлай

Написание текста – Е.Н. Александрова, Н.П. Докторова, Т.И. Морозова

Сбор и обработка материала – Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова, Т.Ю. Салина

Обзор литературы – Н.П. Докторова, Н.Ю. Николенко

Анализ материала – Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова, Т.Ю. Салина
 Статистическая обработка – Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова
 Редактирование – Т.И. Морозова, Д.А. Кудлай
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.И. Морозова, Д.А. Кудлай

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena N. Aleksandrova, Tatiana I. Morozova
 Study concept and design – Tatiana I. Morozova, Dmitry A. Kudlay
 Text development – Elena N. Aleksandrova, Tatiana I. Morozova, Natalia P. Doktorova
 Collection and processing of material – Elena N. Aleksandrova, Tatiana I. Morozova, Tatiana Yu. Salina
 Literature review – Natalia P. Doktorova, Nikolay Yu. Nikolenko
 Material analysis – Elena N. Aleksandrova, Tatiana I. Morozova, Tatiana Yu. Salina
 Statistical processing – Elena N. Aleksandrova, Tatiana I. Morozova, Natalia P. Doktorova
 Editing – Tatyana I. Morozova, Dmitry A. Kudlay
 Approval of the final version of the article – Tatiana I. Morozova, Dmitry A. Kudlay

Информация об авторах:

Морозова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-9960-348X>; ti-morozova@yandex.ru

Александрова Елена Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-8496-7344>; Allenik238@mail.ru

Салина Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-3645-0682>; SalinaTU@rambler.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; D624254@gmail.com

Докторова Наталья Петровна, к.м.н., научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>; drndok@mail.ru

Николенько Николай Юрьевич, к.фарм.н., научный сотрудник научно-клинического отдела, Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1071-2680>; nynikolenko@me.com

Information about the authors:

Tatiana I. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Phthysiology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9960-348X>; ti-morozova@yandex.ru

Elena N. Aleksandrova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Phthysiology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8496-7344>; Allenik238@mail.ru

Tatiana Yu. Salina, Dr. Sci. (Med.), Professor of Phthysiology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3645-0682>; SalinaTU@rambler.ru

Dmitry A. Kudlay, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, State Research Center Institute of Immunology, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; D624254@gmail.com

Natalia P. Doktorova, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Science Division of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Co-infections, National Medical Research Center for Phthysiology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 1, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>; drndok@mail.ru

Nikolay Yu. Nikolenko, Cand. Sci. (Farm.), Research Associate of Farm Sciences Researcher, Scientific and Clinical Department, Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control; 10, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1071-2680>; nynikolenko@me.com

Опыт применения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у взрослого пациента с муковисцидозом в условиях клинической практики

З.М. Мержоева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>, merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru

В.В. Гайнитдинова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>, ivv_08@mail.ru

С.Н. Авдеев^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Университетская клиническая больница №4 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 1

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – самое частое наследственное клинически и генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, основная причина развития которого – мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза *CFTR*. Важным вкладом в коррекцию основного клеточного дефекта стало появление новой группы лекарственных средств-модуляторов *CFTR* – небольших молекул, которые либо исправляют неправильное сворачивание и обработку белка, либо улучшают работу каналов для усиления апикального транспорта хлоридов и бикарбонатов. Частично восстанавливая функцию каналов, модуляторы *CFTR* улучшают ряд клинических показателей, но эффект варьируется в зависимости от мутаций *CFTR*, используемых комбинаций модуляторов и индивидуальных клинических характеристик. Тройная фиксированная комбинация элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор потенциально может быть эффективна для лечения по меньшей мере 85% пациентов с муковисцидозом, что значительно улучшает лечение и прогноз при этом заболевании. В представленном клиническом наблюдении описан опыт включения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в лечение взрослого пациента с поздней диагностикой муковисцидоза. Проводимая в течение 6 мес. терапия привела к увеличению питательного статуса, уменьшению одышки и улучшению общего состояния, показателей лабораторного обследования, потового теста, газообмена и функции легких и не вызвала нежелательных явлений. Полученные данные совпали с результатами проведенных исследований. Для более глубокого понимания влияния модуляторов *CFTR* на другие проявления муковисцидоза или возможности лечения пациентов с муковисцидозом, имеющих редкие мутации *CFTR*, с помощью тройной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор проводятся дальнейшие исследования.

Ключевые слова: поздняя диагностика муковисцидоза у взрослых, кистозный фиброз, модуляторы *CFTR*, тройная таргетная терапия, ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор

Для цитирования: Мержоева ЗМ, Гайнитдинова ВВ, Авдеев СН. Опыт применения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у взрослого пациента с муковисцидозом в условиях клинической практики. *Медицинский совет*. 2025;19(9):134–138. <https://doi.org/10.21518/ms2025-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with the use of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + ellexacaftor and ivacaftor in an adult patient with cystic fibrosis in clinical practice

Zamira M. Merzhoeva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>, merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru

Viliya V. Gaynitdinova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>, ivv_08@mail.ru

Sergey N. Avdeev^{1,3}, <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 University Clinical Hospital No. 4 of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 1, Dovator St., Moscow, 119048, Russia

³ Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Cystic fibrosis is the most common hereditary clinically and genetically heterogeneous disease with an autosomal recessive type of inheritance, the main cause of which is mutations in the cystic fibrosis transmembrane conduction regulator *CFTR* gene. An important contribution to the correction of the main cellular defect was the emergence of a new group of drugs, CFTR modulators, small molecules that either correct improper protein folding and processing, or improve the functioning of channels to enhance the apical transport of chlorides and bicarbonates. By partially restoring channel function, CFTR modulators improve a number of clinical parameters, but the effect varies depending on *CFTR* mutations, modulator combinations used, and individual clinical characteristics. The triple fixed combination of elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor has the potential to treat at least 85% of cystic fibrosis patients, highlighting its impact on treatment and prognosis in cystic fibrosis. The presented clinical case describes the experience of including the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elxacaftor and ivacaftor in the treatment of an adult patient with late diagnosis of cystic fibrosis. The 6-month therapy resulted in an increase in nutritional status, a decrease in shortness of breath, and an improvement in general condition, laboratory examination, sweat test, gas exchange, and lung function, and did not cause any adverse events. The data obtained coincided with the results of the conducted studies. Further studies are being conducted to better understand the effect of CFTR modulators on other manifestations of cystic fibrosis or the possibility of treating cystic fibrosis patients with rare *CFTR* mutations using the triple combination ivacaftor + tezacaftor + elxacaftor.

Keywords: late diagnosis of cystic fibrosis in adults, cystic fibrosis, CFTR modulators, triple targeted therapy, ivacaftor + tezacaftor + elxacaftor

For citation: Merzhoeva ZM, Gaynitdinova VV, Avdeev SN. Experience with the use of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elxacaftor and ivacaftor in an adult patient with cystic fibrosis in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):134–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-129>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – самое частое наследственное клинически и генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, основная причина развития которого – мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза *CFTR*¹ [1].

С момента открытия гена регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (*CFTR*) предпринимаются коллективные усилия по исправлению основного клеточного дефекта. Важным вкладом стало появление новой группы лекарственных средств-модуляторов CFTR – небольших молекул, которые либо исправляют неправильное сворачивание и обработку белка, либо улучшают работу каналов для усиления апикального транспорта анионов (например, хлоридов и бикарбонатов) [2, 3]. Частично восстанавливая функцию каналов, модуляторы CFTR улучшают ряд клинических показателей, но эффект варьируется в зависимости от мутаций *CFTR*, используемых комбинаций модуляторов и индивидуальных клинических характеристик [1–3].

До недавнего времени эталоном высокоэффективной терапии модуляторами CFTR был ивакафтор для пациентов с муковисцидозом, у которых есть мутация *G551D* или другие мутации в регуляторной части *CFTR*. Биологические и клинические эффекты восстановления функции CFTR с помощью ивакафтора были значимыми [2]. Наблюдательные исследования продемонстрировали долгосрочные клинические преимущества и снижение смертности на уровне популяции, но ивакафтор высокоэффективен в качестве монотерапии менее чем у 10% всех пациентов с муковисцидозом [2]. Недавно была одобрена комбинация из

трех препаратов – элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор (ЭТИ) – для пациентов с по крайней мере одним аллелем *F508del*. *F508del* является самой распространенной мутацией при муковисцидозе во всем мире [3–5]. Таким образом, тройная комбинация элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор потенциально может лечить по меньшей мере 85% пациентов с муковисцидозом, что значительно улучшает лечение и прогноз при этом заболевании. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали улучшение функции легких, респираторных симптомов, снижение риска обострений легочных заболеваний и увеличение веса, которые соответствовали или превышали показатели предыдущих исследований ивакафтора [2–5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В связи с вышеизложенным представляем опыт применения тройной комбинации элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор у взрослого пациента с муковисцидозом.

Пациент Ф., 24 года, впервые поступил в клинику пульмонологии и респираторной медицины Сеченовского университета в апреле текущего года с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке (mMRC 3–4, Borg 8), кашель с обильной гнойной мокротой, эпизодически с прожилками крови, тахикардию, повышение температуры до фебрильных цифр 38,5 °С, общую слабость, снижение массы тела с 87 до 59 кг за 2 года.

Согласно анамнезу жизни, пациент рос и развивался соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные инфекции, полипозный риносинусит и полипэктомия в 12-летнем возрасте, ветряная оспа (2013 г.), пневмония.

Из анамнеза болезни известно, что в 2013 г. пациент перенес ветрянную оспу, которая осложнилась развитием пневмонии, после чего отмечает сохранившийся кашель. В 2014 г. были выявлены бронхоэктазы левого легкого.

¹ Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Старинова МА, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Каширская НЮ и др. (ред.). Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. 68 с. Режим доступа: https://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site_Registre_2020.pdf.

Состояние пациента ухудшалось, бронхоэктазы приобрели генерализованный характер, обострения развивались 3–4 раза в год. Весной 2024 г. были диагностированы 3 эпизода спонтанных пневмотораксов. После чего пациент был госпитализирован в клинику Сеченовского университета для уточнения диагноза и коррекции лечения.

Объективное исследование выявило дефицит массы тела (индекс массы тела (ИМТ) – 18 кг/м²), тяжелое состояние, утолщение концевых фаланг пальцев рук и ног в виде «барабанных палочек» и ногтей в форме «часовых стекол», жесткое дыхание в легких с влажными хрипами в нижних отделах, частотой дыхания (ЧД) 22/мин, SpO₂ в покое – 85%, SpO₂ при вентилизации с положительным давлением (ВПО) 30 л/мин – 98%.

При лабораторно-инструментальном обследовании в крови были выявлены нейтрофильный лейкоцитоз до $23,64 \times 10^9$ /л, повышение уровня С-реактивного белка до 144,8 мг/л. В мокроте высеяны *Pseudomonas aeruginosa* 10^5 КОЕ/мл и *Achromobacter xylosoxidans* 10^7 КОЕ/мл.

Исследование функции легких показало значимые нарушения рестриктивного и обструктивного характера.

По данным компьютерной томографии выявлены множественные бронхоэктазы обоих легких с признаками воспаления (с формированием тонкостенных полостей); признаки инфекционного бронхоолита, хронического бронхита; участки пневмофиброза в обоих легких; внутригрудная лимфаденопатия (рисунк).

Для уточнения этиологии бронхоэктазов был проведен потовый тест от 20.04.2024, результат которого составил 104 ммоль/л, значительно превысив референсные значения.

Молекулярно-генетический анализ гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*) в генотипе не выявил 6 наиболее частых мутаций. Однако обнаружены другие, реже встречающиеся «мягкие» мутации *CFTR* – 2184insA/E92K.

Таким образом, в данном случае мы встретились с поздней диагностикой муковисцидоза. Диагноз был установлен на основании жалоб, анамнеза болезни, данных объективного, лабораторно-инструментального и генетического исследований и включил все проявления заболевания:

муковисцидоз (2184insA/E92K), тяжелое течение; хронический гнойный бронхит, обострение; хроническое инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans*; хронический полипозный риносинусит; белково-энергетическая недостаточность. Осложнения заболевания: хроническая гиперкапническая дыхательная недостаточность; двусторонний вторичный спонтанный пневмоторакс от 02.05.2024; химический плевродез справа (06.05.2024) и слева (07.05.2024).

На фоне проведенной терапии (системные антибактериальные препараты, антикоагулянты, гастропротекторы, ингаляционные бронхолитики, муколитики) пациент выписан с положительной динамикой. После выписки получал терапию: элексафтор + тезакафтор + ивакафтор 100 мг/50 мг/75 мг (Трилекс[®]) по 2 таблетки утром + ивакафтор 150 мг вечером, беродуал 20 капель + 2 мл физрасствора 2–3 раза в день, ингасалин 7% 5 мл 1–2 раза в день.

При выписке даны рекомендации ежедневно использовать ингаляционные антибиотики, методы бронхиального клиренса и по жизненным показаниям длительно и на постоянной основе принимать таргетную терапию: элексафтор + тезакафтор + ивакафтор 100 мг/50 мг/75 мг по 2 таблетки утром + ивакафтор 150 мг вечером.

Через 6 мес. на фоне приема элексафтор + тезакафтор + ивакафтор 100 мг/50 мг/75 мг (Трилекс[®]) по 2 таблетки утром + ивакафтор 150 мг вечером отмечены значимая положительная динамика в виде увеличения питательного статуса, уменьшения одышки и улучшения общего состояния, показателей лабораторного обследования, в том числе и показателей потового теста, газообмена и функции легких и отсутствие нежелательных явлений (табл. 1, 2). Уменьшение выраженности одышки сопровождалось снижением баллов по шкале mMRC с 4 до 1 и увеличением сатурации крови кислородом с 85 до 92%.

Пациенту даны рекомендации продолжить прием препарата элексафтор + тезакафтор + ивакафтор 100 мг/50 мг/75 мг по 2 таблетки утром + ивакафтор 150 мг на постоянной основе наряду с длительной антибактериальной терапией, муколитической терапией и ежедневным применением методов бронхиального клиренса.

● **Рисунок.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента с муковисцидозом до начала таргетной терапии и через 6 мес. на фоне приема генерического препарата элексафтор + тезакафтор + ивакафтор

● **Figure.** Lung multislice computed tomography of a patient with cystic fibrosis before the start of targeted therapy and after 6 months while taking the generic drug elhexacaftor + tezacaftor + ivacaftor



- **Таблица 1.** Динамика лабораторных показателей на фоне тройной таргетной терапии
- **Table 1.** Dynamics of laboratory parameters against the background of triple targeted therapy

Показатели	До лечения 11.04.2024	Через 6 мес. лечения 15.10.2024
Гемоглобин, г/л	124	157
Эритроциты	4,65	5,53
Лейкоциты, 10^9 /л	23,64	9,2
Тромбоциты, 10^9 /л	353	305
СОЭ, мм/ч	5	7
Глюкоза, ммоль/л	3,19	4,2
СРБ, мг/л	144,8	5,1
АСТ, ед/л	48	14
АЛТ, ед/л	24	23
Общий белок, г/л	65	83
Альбумин, г/л	29,6	48
pH	7,48	7,42
PaO ₂	47	76
PaCO ₂	50	42
HCO ₃	33,6	27,7
Потовый тест, ммоль/л	104	58

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспартаттрансфераза; АЛТ – аланинтрансфераза; PaO₂ – парциальное давление кислорода; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа; HCO₃ – бикарбонат; потовый тест от 20.04.2024, результат которого значительно превысил референсные значения и составил 104 ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении включение генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в лечение взрослого пациента с муковисцидозом привело к увеличению питательного статуса, уменьшению одышки и улучшению общего состояния, показателей лабораторного обследования, потового теста, газообмена и функции легких и не вызвало нежелательных явлений. Полученные данные совпали с результатами проведенных исследований.

В систематическом обзоре собраны результаты рандомизированных клинических испытаний и обсервационных исследований, опубликованных в период с 2012 г. по сентябрь 2022 г., в которых участвовали дети в возрасте

- **Таблица 2.** Динамика показателей функции легких на фоне тройной таргетной терапии
- **Table 2.** Dynamics of lung function parameters during triple targeted therapy

Показатели	До лечения 11.04.2024	Через 6 мес. лечения 15.10.2024
ФЖЕЛ, %	30	54
ОФВ ₁ , %	15	35
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	50	48
ОЕЛ, %	113	115
ООЛ, %	352	215
ФОЕ, %	216	173
ДСЛ, %	24	39

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОФВ₁/ФЖЕЛ – модифицированный индекс Тиффно; ОЕЛ – остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ДСЛ – диффузионная способность легких.

от 12 лет или дети в возрасте от 6 до 11 лет с по крайней мере одной мутацией *Phe508del* и/или прогрессирующим заболеванием легких. В этих исследованиях сообщалось, что тройная комбинация ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор оказывает значительное положительное влияние на функцию легких у пациентов с муковисцидозом, улучшая такие показатели, как ОФВ₁, индекс легочной недостаточности, частота обострений легочных заболеваний или концентрация хлоридов в поте, повышая ИМТ и улучшая качество жизни. Хотя пока не ясна роль тройной таргетной терапии в лечении диабета, связанного с муковисцидозом (CFRD). Было обнаружено, что этот новый модулятор CFTR в целом безопасен и вызывает побочные эффекты легкой и средней степени тяжести.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для более глубокого понимания влияния модуляторов CFTR на другие проявления муковисцидоза или возможности лечения пациентов с муковисцидозом с редкими мутациями *CFTR* с помощью тройной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор проводятся дальнейшие исследования.



Поступила / Received 10.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2025
Принята в печать / Accepted 31.03.2025

Список литературы / References

1. 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 AYU, 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>.
2. Heneghan M, Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(1):CD010966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub4>.
3. Ramsey B, Correll CU, DeMaso DR, McKone E, Tullis E, Taylor-Cousar JL et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(3):299–306. <https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1525OC>.
4. Hoy SM. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. *Drugs*. 2019;79(18):2001–2007. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01233-7>.
5. Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ≥6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(1):68–78. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0021OC>.
6. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children*. 2023;10(3):554. <https://doi.org/10.3390/children10030554>.
7. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1193–1208. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1943SO>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **З.М. Мержоева, С.Н. Авдеев**

Концепция и дизайн исследования – **З.М. Мержоева, В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев**

Написание текста – **З.М. Мержоева, В.В. Гайнитдинова**

Сбор и обработка материала – **З.М. Мержоева, В.В. Гайнитдинова**

Обзор литературы – **З.М. Мержоева, В.В. Гайнитдинова**

Анализ материала – **З.М. Мержоева, В.В. Гайнитдинова**

Редактирование – **С.Н. Авдеев**

Утверждение окончательного варианта статьи – **С.Н. Авдеев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Zamira M. Merzhoeva, Sergey N. Avdeev**

Study concept and design – **Zamira M. Merzhoeva, Viliya V. Gaynitdinova, Sergey N. Avdeev**

Text development – **Zamira M. Merzhoeva, Viliya V. Gaynitdinova**

Collection and processing of the material – **Zamira M. Merzhoeva, Viliya V. Gaynitdinova**

Literature review – **Zamira M. Merzhoeva, Viliya V. Gaynitdinova**

Material analysis – **Zamira M. Merzhoeva, Viliya V. Gaynitdinova**

Editing – **Sergey N. Avdeev**

Approval of the final version of the article – **Sergey N. Avdeev**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Мержоева Замира Магомедовна, к.м.н., доцент 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; заведующая пульмонологическим отделением, Университетская клиническая больница №4, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 1; merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru

Гайнитдинова Вилия Вилевна, 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; ivv_08@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология», 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; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Pulmonology Department, University Clinical Hospital No. 4 of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 1, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru

Viliya V. Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ivv_08@mail.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Director of the National Medical Research Center for 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; serg_avdeev@list.ru

Семейный случай наследственного ангионевротического отека второго типа

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

Н.А. Шестакова^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

М.М. Давлетова¹, <https://orcid.org/0009-0004-9747-6335>, Davletovamaria30@gmail.com

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. 3а

³ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14

Резюме

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, которое относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений. Основными проявлениями НАО являются локализованные, остро возникающие, транзиторные, склонные к рецидивированию отеки кожи или слизистых оболочек, которые сохраняются от нескольких часов до нескольких дней. Причиной отеков является генетический дефект, обуславливающий дисфункцию или недостаток ингибитора эстеразы C1 компонента комплемента, что приводит к увеличению образования брадикинина, повышающего проницаемость сосудистой стенки, в связи с чем терапия системными кортикостероидами и антигистаминными препаратами неэффективна. Клинической особенностью отеков является отсутствие зуда и гиперемии кожи, а также сопутствующей крапивницы. Актуальность проблемы связана с низкой осведомленностью врачей о данном заболевании, что является причиной его редкого выявления и поздней постановки диагноза. Представлено клиническое наблюдение НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора, но со значительно сниженной его функцией и мутацией в гене *SERPINE1* у трех пациентов. Особенностью данного случая явились поздняя постановка диагноза (через 10–29 лет после начала болезни), отягощенная наследственность (наличие аналогичной мутации у трех кровных родственников), сочетание в клинической картине у матери и детей периферических отеков, отеков лица, языка, гортани и абдоминальных атак. Симптомы значительно нарушали повседневную деятельность, снижали качество жизни больных, и они длительное время использовали препараты, не оказывающие влияние на течение заболевания. В связи с тяжестью течения заболевания, матери была рекомендована долгосрочная профилактика препаратом ланаделумаб, который представляет собой человеческое моноклональное антитело, связывающее калликреин плазмы, препятствуя высвобождению брадикинина – основного медиатора отеков при НАО.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, первичный иммунодефицит, брадикинин, C1-ингибитор, ланаделумаб

Для цитирования: Демко ИВ, Собко ЕА, Шестакова НА, Давлетова ММ. Семейный случай наследственного ангионевротического отека второго типа. *Медицинский совет*. 2025;19(9):139–145. <https://doi.org/10.21518/ms2025-191>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A family case of hereditary angioedema type II

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

Natalia A. Shestakova^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

Maria M. Davletova¹, <https://orcid.org/0009-0004-9747-6335>, Davletovamaria30@gmail.com

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

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

³ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; 14, Yadrintsevskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia

Abstract

Hereditary angioedema (NAO) is a rare, potentially life-threatening genetically determined disease that belongs to primary immunodeficiency without infectious manifestations. The main manifestations of NAO are localized, acute, transient, recurrent edema of the skin or mucous membranes, which persist from several hours to several days. The cause of edema is a genetic defect that causes dysfunction or deficiency of the C1 esterase inhibitor of the complement component, which leads to an increase in the formation of bradykinin, which increases the permeability of the vascular wall, and therefore therapy with systemic corticosteroids and antihistamines is not effective. The clinical feature of edema is the absence of itching and hyperemia of the skin, as well as concomitant urticaria. The relevance of the problem is associated with the low awareness of doctors about this disease, which is the reason for its rare detection and late diagnosis. A clinical case of NAO with normal C1 inhibitor levels, but with significantly reduced function and mutation in the *SERPINE1* gene in three patients is presented. The peculiar-

ity of this case was the late diagnosis (10–29 years after the onset of the disease), burdened heredity (the presence of a similar mutation in 3 blood relatives), a combination of peripheral edema, swelling of the face, tongue, larynx and abdominal attacks in the clinical picture of the mother and children. The symptoms significantly disrupted daily activities, reduced the quality of life of patients, and they used drugs for a long time that did not affect the course of the disease. Due to the severity of the disease, the mother was recommended long-term prophylaxis with lanadelumab, which is a human monoclonal antibody that binds plasma kallikrein, preventing the release of bradykinin, the main mediator of edema in NAO.

Keywords: hereditary angioedema, primary immunodeficiency, bradykinin, C1 inhibitor, lanadelumab

For citation: Demko IV, Sobko EA, Shestakova NA, Davletova MM. A family case of hereditary angioedema type II. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-191>.

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

ВВЕДЕНИЕ

С ангиоотеками сталкиваются врачи практически каждой специальности. Отеки могут развиваться у пациента один раз в жизни или рецидивировать. Они могут сопровождаться или не сопровождаться крапивницей. Ангиоотек называют отек с захватом всей дермы и подкожной жировой клетчатки и/или слизистой оболочки и подслизистого слоя, вызванный временным увеличением проницаемости сосудов. Отеки могут быть обусловлены различными медиаторами: медиаторами тучных клеток, брадикинином, могут возникать в результате дисфункции эндотелия, приема различных медикаментов и пр.

Наследственный ангиоотек (НАО) – это редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание. НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений.

Основными проявлениями НАО являются асимметричные, локализованные, остро возникающие, транзиторные, склонные к рецидивированию отеки кожи и слизистых/подслизистых оболочек, которые сохраняются от нескольких часов до нескольких дней. Отеки при НАО обусловлены брадикинином, в связи с чем характерными особенностями таких отеков являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, а также, соответственно, эффекта от терапии системными кортикостероидами (сГКС) и антигистаминными препаратами, что кардинально отличает их от отеков, обусловленных высвобождением медиаторов тучными клетками. Факторами, провоцирующими приступы отеков при НАО, являются стресс, переутомление, различные травмы, инфекции, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, экзогенных эстрогенов, лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм брадикинина, хирургические вмешательства, стоматологические или эндоскопические процедуры. Отеки при НАО не сопровождаются крапивницей, однако могут наблюдаться незудящиеся высыпания розово-красного цвета, они могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться предвестниками развития АО, которые иногда интерпретируются как крапивница [1–3]. Симптомы этого заболевания обычно начинаются в детстве и учащаются в период полового созревания [4].

Низкая осведомленность врачей многих специальностей о данной патологии обосновывает актуальность проблемы НАО. Нередко такие пациенты годами находятся в поисках причины заболевания, ходят по врачам различных специальностей, им проводится большое количество

необоснованных обследований, они длительно без эффекта получают лечение антигистаминными препаратами и сГКС, имеют диагноз непереносимости местных анестетиков, из-за чего не могут получить необходимое лечение в стоматологии и пр., нередки случаи повторных оперативных вмешательств по поводу острого живота. Следовательно, когда на прием приходит пациент с рецидивами отеков, врачу любой специальности необходимо помнить о НАО. Важно оценить внешний вид отека, выяснить причину, приведшую к его развитию, длительность его существования, наличие субъективных ощущений, сопутствующей крапивницы и эффективность применяемых лекарственных препаратов. Важен также семейный анамнез отеков, и в ситуации, когда в семье несколько членов имеют аналогичные проявления, диагноз должен быть заподозрен уже при первом обращении.

Этиология НАО связана с одной из 450 мутаций в гене *SERPING1*, кодирующих синтез ингибитора эстеразы C1 компонента комплемента. В результате дисфункции или недостатка C1-ингибитора происходит увеличение образования брадикинина, который, связываясь со своими рецепторами на эндотелии сосудов, увеличивает их проницаемость, вследствие чего формируется отек [5, 6].

Патогенез НАО без дефицита C1-ингибитора до конца не изучен, однако сходство клинической картины с таковой при НАО I/II типов дает основания предполагать, что ключевым медиатором отека также является брадикинин.

НАО можно условно разделить на два основных типа: НАО, обусловленный дефицитом ингибитора C1-эстеразы (C1-ИНГ), и НАО с нормальным уровнем белка C1-ИНГ и нормальной его функцией. Наиболее распространенным является первый вариант, который встречается от 1:50 000 до 1:100 000 случаев, в то время как распространенность второго варианта неизвестна.

НАО с дефицитом C1-ИНГ делится на НАО 1-го типа, обусловленный снижением количества и функциональной активности C1-ИНГ в плазме, и НАО 2-го типа, когда при сниженной функциональной активности C1-ИНГ его уровень в плазме крови нормальный или даже повышенный. В клинической практике преимущественно встречается НАО 1-го типа – в 85% всех случаев НАО.

Среди причин НАО с нормальным уровнем C1-ИНГ выделяют мутацию в гене XII фактора свертывания крови (НАО-FXII), мутацию в гене плазминогена (НАО-PLG), мутацию в гене ангиопоэтина-1 (НАО-ANGPT1), мутацию в гене кининогена-1 (НАО-KNG1), мутацию в гене миоферлина

(HAO-MYOF), мутацию в гене heparan sulfate (HS) glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 (HAOS3ST6), также встречается HAO с неизвестной мутацией (UNK-HAO). Критерием диагноза при HAO с нормальным уровнем C1-ИНГ и его функциональной активности является типичная клиническая картина в сочетании с положительным семейным анамнезом и выявленной мутацией [1, 2].

Терапия HAO состоит из трех основных направлений – это купирование отеков, краткосрочная (премедикация) и долгосрочная профилактика (профилактика рецидивов). Необходимо подобрать терапию для купирования острого отека, длительного контроля рецидивирующих отеков, а также премедикации при различных вмешательствах. Назначение долгосрочной профилактики зависит от конкретной клинической ситуации, включая частоту, локализацию, тяжесть ангиоотечков и влияние их на качество жизни пациента.

В терапии используются препараты антагонистов брадикининовых В2-рецепторов (икатибант), ингибитор С1-эстеразы человека, свежемороженая плазма, транексамовая кислота, синтетические андрогены, прогестагены и моноклональные антитела (ланаделумаб), ингибирующие калликреин плазмы.

Пациенты с HAO 1-го и 2-го типов обеспечиваются препаратами для купирования АО на дому и обучаются технике самостоятельного введения препарата даже на доклинической стадии заболевания [1].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д., 39 лет, с 10 лет страдает АО. Отеки на вид бледные, не сопровождаются зудом. Эффекта от неоднократного применения сГКС и антигистаминных препаратов не было, отеки проходили самостоятельно в течение нескольких дней. Эпизодов уртикарных высыпаний не отмечала. Эквивалентов аллергии на бытовые, эпидермальные, растительные аллергены, пищевые продукты, лекарственные препараты у больной не было. Неоднократно в течение жизни проводился поиск паразитарной инвазии (анализ кала, дуоденальное зондирование) – гельминтоз не выявлялся. В подростковом возрасте отеки были редкие – несколько раз в год. Беременности в 19, 23 и 28 лет протекали без особенностей. Однако с 29 лет частота АО увеличилась, пациентка стала четко отмечать провоцирующие факторы, которыми являлись различные механические воздействия, травмы, длительная физическая нагрузка, стресс, стали беспокоить повторяющиеся боли в животе, сопровождающиеся диареей. В период возникновения отеков пациентка самостоятельно вводила сГКС (преднизолон), принимала антигистаминные препараты (хлоропирамин), эффекта от которых, однако, не отмечала. В 37 лет развился АО с локализацией в области гортани, языка, сопровождавшийся затрудненным дыханием, купировавшийся самостоятельно через несколько дней. В 38 лет во время четвертой беременности однократно отмечался отек половых губ, в остальном беременность протекала нормально. Родоразрешение четвертой беременности было проведено путем кесарева сечения, отеков в период операции не наблюдалось. Других оперативных вмешательств в течение

жизни не было. При лечении у стоматолога отеки не возникали. За последний год частота АО увеличилась до четырех раз в месяц, включая отеки с локализацией в области лица и гортани, а также абдоминальные атаки (два раза за последние 3 мес.). Отеки сопровождались чувством распирания, давления, при отеке в области суставов возникала скованность движений и распирающие боли в суставах, ограничивающие движения и нарушающие сон, симптомы стали значительно нарушать повседневную активность. Пациентка обратилась к аллергологу Краевой клинической больницы г. Красноярска с целью уточнения диагноза и подбора адекватной терапии.

Учитывая клиническую картину, типичную для HAO, было проведено исследование количества и функциональной активности С1-ИНГ компонента комплемента (от 15.01.2024 г.). Лабораторные данные показали нормальный уровень (С1-ингибитор количественный 0,367 (N 0,21–0,43)), но значительно сниженную его функциональную активность. Исследуя мутации в гене *SERPING1* (*C1NH*) (NM 000062), ответственные за развитие HOA I и II (от 27.02.2024 г.), в экзоне 8 обнаружен патогенный вариант с.1397 G > A в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, результаты лабораторных исследований в совокупности с типичной клинической картиной, отсутствием эффекта от сГКС и антигистаминных препаратов позволили поставить диагноз «Первичный иммунодефицит: дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек II типа».

Прослеживается семейный анамнез АО у данной пациентки. Так, у сына АО рецидивируют с 7 лет, в течение последних 3 лет частота рецидивов увеличилась до 2 раз в месяц. Отеки локализуются в области конечностей, лица, гортани, случаются абдоминальные атаки, провоцирующими факторами, как правило, являются различные механические воздействия. По поводу резких болей в животе его неоднократно госпитализировали с диагнозом «Острый живот». В январе 2024 г. развился выраженный отек мошонки, использовались сГКС, антигистаминные препараты, которые положительного эффекта не оказали.

При исследовании С1-ИНГ сына (от 15.01.2024 г.), так же как и у пациентки, выявлено нормальное количество (С1-ингибитор количественный 0,445 (N 0,21–0,43)) и значительное снижение его функции (С1-ингибитор функциональный 12% (N 70–130)). Генетическое обследование (от 27.02.2024 г.) выявило наличие мутации в гене *SERPING1* – с.1397 G > A (*p.(Arg466His)*, CM890025) в гетерозиготном состоянии.

Дочь пациентки АО в области лица и рук беспокоят с 9-летнего возраста с частотой 1–2 раза в месяц, отеки не выраженные, провокационным фактором являются различные механические воздействия. Кроме того, с периодичностью 1–3 раза за полгода ее беспокоят эпизоды невыраженной боли в животе, диареи без видимой причины. Отеков в области шеи, гортани, языка не было. Никакое лечение по поводу АО девочка не получала, к врачам не обращалась.

При исследовании дочери С1-ИНГ (от 18.01.2024 г.), так же как и у пациентки, выявлено нормальное количество

(C1-ингибитор количественный 0,305 (N 0,21–0,43)) и снижение его функции (C1-ингибитор функциональный 15% (N 70–130)). Генетическое обследование (от 27.02.2024 г.) выявило мутацию в гене *SERPING1* – с.1397 G > A.

Таким образом, учитывая данные лабораторных исследований, диагноз сына и дочери совпадает с диагнозом пациентки – «Первичный иммунодефицит: дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек II типа».

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, препараты для купирования назначаются на все АО, возникающие у пациента, краткосрочная профилактика должна проводиться перед любыми инвазивными вмешательствами с НАО I и II типов, в т. ч. пациентам на доклинической стадии заболевания, в то время как решение о долгосрочной профилактике принимается индивидуально, в зависимости от особенностей течения (частота, выраженность, локализация, скорость развития АО), наличия противопоказаний, коморбидной патологии, влияния заболевания на качество жизни, а также технических возможностей для получения той или иной терапии.

Кроме того, разработан ряд опросников, позволяющих объективизировать симптомы и оценить степень тяжести, таких как Angioedema Quality of Life (AE-QoL) – «Оценка качества жизни пациента с АО»; Angioedema Activity Score 28 (AAS28) – «Шкала активности АО 28»; HAE Activity Score (HAE-AS) – «Шкала активности НАО»; Angioedema Control Test (AECT) – «Тест-контроль АО» [1].

Согласно клиническим рекомендациям основными критериями назначения долгосрочной профилактики у детей и взрослых являются:

- наличие значительного отека в области лица/шеи, особенно с нарушением проходимости дыхательных путей (два и более в течение последних 3 мес.),
- наличие абдоминальных атак (две и более в течение последних 3 мес.),
- наличие сочетания различных типов жизнеугрожающих атак (например, лицо/шея и абдоминальные атаки) (две и более в течение последних 3 мес.),
- наличие выраженных периферических отеков, мешающих обычной жизненной активности, или периферических отеков с выраженным болевым синдромом (два и более ежемесячно на протяжении не менее 3 мес. или не менее шести за последние 3 мес.).

Взрослым пациентам и детям старше 12 лет с НАО I и II типов для долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ланаделумаба, а детям с 2-летнего возраста – ингибитор C1-эстеразы для внутривенного введения [1].

В связи с тяжестью течения заболевания у пациентки в течение последнего года, соответствующей критериям назначения долгосрочной профилактики – сочетание различных типов частых жизнеугрожающих атак (лицо, гортань абдоминальные атаки), выраженные периферические отеки, в т. ч. в области суставов, с болевым синдромом, нарушающие повседневную деятельность, сон, высокое негативное воздействие заболевания на качество жизни больной, показана долгосрочная профилактика. Препаратом выбора стал ланаделумаб в дозе 150 мг/мл 2 мл 1 раз

в 4 нед. подкожно. Лечение больная переносит удовлетворительно, побочных реакций не наблюдается. Подкожный способ введения и достаточно большие интервалы между инъекциями являются удобными для пациентки и обеспечивают высокую приверженность к терапии.

К сожалению, в настоящее время ни один из препаратов для долгосрочной профилактики отеков не может полностью обеспечить отсутствие жизнеугрожающих отеков, поэтому все пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования отеков [7]. Так, при возникновении жизнеугрожающих отеков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома пациентке рекомендовано использовать икатибант 30 мг/пк медленно. В случае рецидива приступа НАО повторно ввести икатибант в дозе 30 мг через 6 ч или ингибитор C1-эстеразы человека 20 МЕ/кг (с учетом массы тела 75 кг на одно введение 1500 МЕ в/в медленно). При планировании оперативного вмешательства за 6 ч до операции использовать ингибитор C1-эстеразы человека 1500 МЕ в/в медленно, доза должна быть выбрана с учетом клинических обстоятельств (типа процедуры, тяжести заболевания). Пациентке необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отеков во время проведения оперативного вмешательства. Госпитализация должна осуществляться в многопрофильный стационар. Также использование ингибитора C1-эстеразы человека в дозе 1500 МЕ в/в (в условиях стационара) показано накануне стоматологических манипуляций, в т. ч. малых, в период действия стрессорных факторов. Необходимо обучение пациентки технике самостоятельного введения препаратов на дому с целью раннего купирования АО и предотвращения фатального исхода. Запрещено использование ингибиторов АПФ/блокаторов АТ-рецепторов, эстроген-содержащих препаратов.

Сыну пациентки с учетом высокой частоты рецидивов в последние 3 года (до 2 раз в месяц), включая жизнеугрожающие отеки в области лица, гортани, частые абдоминальные атаки, по поводу которых его неоднократно госпитализировали с диагнозом «Острый живот», также назначена долгосрочная профилактика. Препаратом выбора у детей до 12 лет является ингибитор C1-эстеразы для внутривенного введения в дозе 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю, применяемый с 2-летнего возраста. Безопасность и эффективность долгосрочной профилактики препаратом ингибитора C1-эстеразы подтверждена многочисленными описаниями клинических случаев и не placebo-контролируемыми исследованиями [7].

Дочери пациентки в связи с нетяжелыми симптомами, отсутствием жизнеугрожающих атак в настоящее время рекомендована только краткосрочная профилактика и наличие препаратов для купирования приступов НАО: икатибант и ингибитор C1-эстеразы.

У таких больных важно регулярно (не реже 1 раза в год) оценивать эффективность и безопасность назначенной терапии, а также по необходимости пересматривать дозу и/или интервалы лечения в соответствии с клиническим ответом [1, 7].

Пациенты с НАО наблюдаются врачом аллергологом-иммунологом.

ОБСУЖДЕНИЕ

НАО – заболевание, требующее пристального внимания не только врачей-специалистов аллергологов-иммунологов, но и врачей других специальностей в связи с риском развития отеков жизнеугрожающих локализаций (области головы и шеи), требующих незамедлительного применения специфических лекарственных препаратов. В связи с этим необходимо четко различать АО аллергического генеза, часто встречающиеся в клинической практике, и АО при НАО. С целью дифференциальной диагностики важно попытаться установить провоцирующий фактор, обращать внимание на асимметричность отеков, отсутствие гиперемии и зуда области отека, а также сопутствующей крапивницы. При неоднократных отеках в анамнезе необходимо выяснить длительность сохранения симптомов и эффективность применяемых лекарственных препаратов. Необходимо помнить, что при отсутствии эффекта от терапии антигистаминными препаратами и сГКС в течение первых суток нужно подумать о НАО [8–10]. Следует выяснить у пациента, беспокоят ли его боли в животе. У пациентов с НАО эпизоды отека стенки желудочно-кишечного тракта могут клинически проявляться выраженными болями в животе, имитирующими острый живот, сопровождаться диареей и рвотой [11]. Часто такие пациенты годами лечатся с диагнозом «Хронический панкреатит и холецистит», им проводятся неоднократные хирургические вмешательства. В некоторых случаях отек слизистой оболочки кишечника может быть настолько выраженным, что возникает клиника острой кишечной непроходимости, экстрavasация жидкости может быть так велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии и гипотонии [5]. Кроме кожных проявлений и абдоминальных приступов, которые встречаются наиболее часто, у пациентов также могут возникать приступы АО верхних дыхательных путей (языка, глотки, гортани), приводящие к асфиксии. Было показано, что более 50% пациентов хотя бы раз в жизни переживают АО гортани [12]. Генитальный отек, отек мочевого пузыря, мышц или суставов также возможны при этом заболевании [11].

Таким образом, приступы НАО могут быть опасными для жизни и иметь клинически значимые осложнения. Риск непредсказуемого развития отеков влияет и на эмоциональную сферу пациентов с НАО. Около 65% пациентов испытывают страх боли, а более 85% испытывают страх удушья. НАО значительно влияет на качество жизни. Так, 43% пациентов живут в постоянной депрессии, 41% считают, что НАО помешал им воплотить потенциал, 58% – НАО задержал карьерный рост, 9% – приступ лишил минимум одного дня отдыха [12–15]. Поэтому важно как можно в более ранние сроки от начала клинических проявлений установить диагноз, предотвратив в т. ч. и значимое влияние заболевания на жизнь пациента. Показано, что дебют симптомов, несмотря на наследственный генез заболевания, может произойти в любом возрасте [2, 4, 16], частота приступов значительно варьирует у разных пациентов. Вместе с тем с течением времени выясняется, что чем в более раннем возрасте начинаются симптомы, тем тяжелее протекает заболевание [17, 18].

В представленном случае диагноз был установлен только спустя 29 лет от начала симптомов, неоднократно применялись препараты, которые никак не вмешивались в патогенез заболевания, следовательно, не имели клинического эффекта, однако включали известные побочные действия.

Стоит обратить внимание и на семейный анамнез АО у таких пациентов. Так, был представлен семейный случай заболевания, когда у матери и двух детей в клинической картине отмечалось сочетание периферических отеков, отеков лица, языка, гортани и абдоминальных атак.

При наличии типичных клинических симптомов диагноз подтверждается исследованием количества и функции C1-INH плазмы крови [1, 2]. Генетическое тестирование может подтвердить мутацию гена *SERPING1* и должно проводиться в случаях *de novo* при отсутствии семейного анамнеза, а также при клиническом подозрении на НАО, когда исследование комплемента не дало результатов. Примерно 25% случаев соответствуют мутациям гена *SERPING1* *de novo* [11].

Выбор препаратов для терапии пациентов с НАО зависит от конкретного клинического случая. Представленный случай пациентки с частыми рецидивирующими ангиоотеками, в т. ч. жизнеугрожающей локализации, с абдоминальными атаками, значимо снижающими качество жизни, так же как и у ее сына, требует долгосрочной профилактики, основная задача которой – уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность. В российских клинических рекомендациях по данному заболеванию представлены четкие критерии назначения такой терапии. Кроме того, дополнительным инструментом являются разработанные опросники для пациентов. Для долгосрочной профилактики НАО I, II типа рекомендовано использовать ланаделумаб, ингибитор C1-эстеразы человека для внутривенного введения, даназол, транексамовую кислоту и прогестагены. Препаратом выбора для взрослых пациентов и детей старше 12 лет с НАО I и II типов для проведения долгосрочной профилактики является назначение ланаделумаба, который и был выбран для данной пациентки. Ланаделумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG1/κ-легкая цепь), которое связывает калликреин плазмы и ингибирует его протеолитическую активность, таким образом, не происходит расщепление кининогена и высвобождение брадикинина, являющегося основным медиатором отеков при НАО [1, 19, 20, 21]. Препаратом выбора у 7-летнего сына больной явился ингибитор C1-эстеразы человека для внутривенного введения, разрешенный с 2-летнего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом НАО является тяжелым бременем для пациентов и значительно снижает качество их жизни. Знание врача любой специальности о таком заболевании позволит вовремя устанавливать диагноз, предотвратить необоснованные лечебные манипуляции, фатальные исходы и повысит качество жизни пациентов.



Поступила / Received 03.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2025
Принята в печать / Accepted 12.04.2025

Список литературы / References

1. Близначев ЕА, Викторова ЕА, Вишнева ЕА, Джобова ЭМ, Ильина НИ, Кузьменко НБ и др. Наследственный ангионевротический отек: проект клинических рекомендаций. 2022. 69 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961–1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
3. Ferreira MB, Baeza ML, Santos AS, Prieto-García A, Leal R, Alvarez J et al. Evolution of Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2023;33(3):332–362. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0909>.
4. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(1):S08–S13. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200050>.
5. Wedner HJ. Hereditary angioedema: Pathophysiology (HAE type I, HAE type II, and HAE nC1-INH). *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(1):S14–S17. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200081>.
6. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):513–525. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.001>.
7. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Манто ИА. Долгосрочная профилактика ангиоотеков у пациентов с НАО. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(3):75–83. <https://doi.org/10.36691/RJA1213>.
Latysheva TV, Latysheva EA, Manto IA. Long-term prophylaxis in HAE patients. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(3):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1213>.
8. Аравийская ЕР, Астафьева НГ, Базаев ВТ, Баранов АА, Борзова ЕЮ, Вишнева ЕА др. Крапивница: клинические рекомендации. 2023. 97 с. Режим доступа: [https://raaci.ru/dat/pdf/CR_urticaria%20\(1\).pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/CR_urticaria%20(1).pdf).
9. Пампура АН, Захарова ИН, Варламов ЕЕ, Симаклова МА. Острая крапивница: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2021;(1):187–192. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-187-192>.
Pampura AN, Zakharova IN, Varlamov EE, Simakova MA. Acute urticaria: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):187–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-187-192>.
10. Zuberbier T, Latiff AHA, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. <https://doi.org/10.1111/all.15090>.
11. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>.
12. Gomez-Traseira C, Perez-Fernandez E, Lopez-Serrano MC, Garcia-Ara MC, Pedrosa M, Lopez-Trascasa M et al. Clinical Pattern and Acute and Long-term Management of Hereditary Angioedema Due to C1-Esterase Inhibitor Deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25:358–364. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727765>.
13. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:407–414. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3394>.
14. Chong-Neto HJ. A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100758. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100758>.
15. Morioke S, Aikyo T, Tanaka A, Matsubara D, Saito R, Iwamoto K et al. Survey of hereditary angioedema episodes and quality of life impairment through a patient-participatory registry. *J Cutan Immunol Allergy*. 2024;7:12626. <https://doi.org/10.3389/jcia.2024.12626>.
16. Павлова ТБ, Шинкарева ВМ. Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Иркутской области. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(3):110–112. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-110-112>.
Pavlova TB, Shinkareva VM. Registry of patients with primary immunodeficiency disorders in the Irkutsk region. *Siberian Medical Review*. 2022;(3):110–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-110-112>.
17. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:597–616. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.005>.
18. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382:1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>.
19. Banerji A, Bernstein JA, Jonston DT. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022;77(3):979–990. <https://doi.org/10.1111/all.15011>.
20. Fain O, Du-Thanh A, Gobert D, Launay D, Inhaber N, Boudjemia K et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00664-4>.
21. Petkova E, Yordanova V, Staevska M, Valerieva A. Safety Aspects and Rational Use of Lanadelumab Injections in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE): Clinical Insights. *Drug Healthc Patient Saf*. 2022;14:195–210. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S345443>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Собко

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Собко, Н.А. Шестакова

Написание текста – Н.А. Шестакова

Сбор и обработка материала – М.М. Давлетова, Н.А. Шестакова

Обзор литературы – Н.А. Шестакова

Анализ материала – М.М. Давлетова, Н.А. Шестакова

Редактирование – Е.А. Собко, И.В. Демко

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Демко

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Sobko

Study concept and design – Elena A. Sobko, Natalia A. Shestakova

Text development – Natalia A. Shestakova

Collection and processing of material – Maria M. Davletova, Natalia A. Shestakova

Literature review – Natalia A. Shestakova

Material analysis – Maria M. Davletova, Natalia A. Shestakova

Editing – Elena A. Sobko, Irina V. Demko

Approval of the final version of the article – Irina V. Demko

Согласие пациентов на публикацию: пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

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. 3а; 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. 3а; sobko29@mail.ru

Шестакова Наталья Алексеевна, к.м.н., врач аллергологического отделения клиники иммунопатологии, Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14; barsk@rambler.ru

Давлетова Мария Маратовна, клинический ординатор 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; Davletovamaria30@gmail.com

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. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, 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. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Allergology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sobko29@mail.ru

Natalia A. Shestakova, Cand. Sci. (Med.), Allergologist-Immunologist, Department of Allergology, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; 14, Yadrintsevskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia; barsk@rambler.ru

Maria M. Davletova, Clinical Resident of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Davletovamaria30@gmail.com

Эпидемиология полипозного риносинусита в мегаполисе с развитой тяжелой промышленностью

А.А. Кривопалов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, Krivopalov@list.ru

А.И. Крюков^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>, nikio@zdrav.moc.ru

М.А. Ленгина⁵, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

А.М. Коркмазов⁵, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

Н.В. Корнова⁵, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Введение. Полипозный риносинусит является одним из распространенных заболеваний в оториноларингологии. Регистрация ключевых групп риска, с учетом антропогенной нагрузки, отягощающей течение полипозного процесса, способствует разработке профилактических мер по улучшению качества жизни жителей мегаполиса.

Цель. Провести оценку количественной распространенности полипозного риносинусита путем сравнительного динамического анализа данных о заболеваемости по годам в отдельных районах мегаполиса.

Материалы и методы. Работа выполнена на кафедре оториноларингологии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Ретроспективный анализ распространенности полипозного риносинусита (J33) в мегаполисе проведен по отдельным районам обслуживания пациентов медицинскими организациями на основе сведений о количестве регистраций заболевания у 26 970 пациентов (10 963 мужчины и 16 007 женщин) по форме №12 годового отчетного периода за 2020–2024 гг.

Результаты. Во всех районах мегаполиса отмечен рост заболеваемости полипозным риносинуситом. Чаще заболевание зафиксировано у лиц трудоспособного возраста (18–44 года). С увеличением возраста частота регистрации нозологии снижается вне зависимости от района мегаполиса. Среди всех обращений у пациентов, проживающих в районах с близкорасположенными комплексами тяжелой индустрии, полипоз носа регистрировался в 19,1–23,5% случаев по сравнению с лицами, проживающими в экологически более благоприятных районах города, где показатели выявляемости были приравнены к 14,1–16,5% в структуре общей обращаемости по району за 2024 г. В 2024 г. соотношение мужчин и женщин составляло 1:1, в предыдущие годы (с 2020 по 2023) лидировали женщины. С учетом сезонности максимальные показатели обращаемости были зафиксированы в весенние месяцы; в районах, расположенных в непосредственной близости к комплексам тяжелой индустрии, – преимущественно в летний сезон.

Заключение. Исследование показателей эпидемиологии позволит облегчить создание групп диспансеризации, улучшить контроль за течением заболевания, снизить частоту рецидивов и, как следствие, повысить качество жизни жителей мегаполиса.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, распространенность, эпидемиология, мегаполис с тяжелой индустрией

Для цитирования: Кривопалов АА, Крюков АИ, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Корнова НВ. Эпидемиология полипозного риносинусита в мегаполисе с развитой тяжелой промышленностью. *Медицинский совет.* 2025;19(9):146–155. <https://doi.org/10.21518/ms2025-196>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epidemiology of polypous rhinosinusitis in a megalopolis with a developed heavy industry

Aleksandr A. Krivopalov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, Krivopalov@list.ru

Andrey I. Kryukov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>, nikio@zdrav.moc.ru

Maria A. Lengina⁵, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

Arsen M. Korkmazov⁵, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

Natalia V Kornova⁵, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ Sverzhensky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁵ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Introduction. Polypous rhinosinusitis is one of the most common diseases in otorhinolaryngology. The registration of key risk groups, taking into account the anthropogenic load that aggravates the course of the polyposis process, contributes to the development of preventive measures to improve the quality of life of megalopolis residents.

Aim. To assess the quantitative prevalence of polypous rhinosinusitis by comparative dynamic analysis of incidence data by year in selected areas of the metropolis.

Materials and methods. The work was performed at the Department of Otorhinolaryngology of the South Ural State Medical University. A retrospective analysis of the prevalence of polypous rhinosinusitis (J33) in a megalopolis was conducted in individual service areas of medical organizations, based on information from the number of registrations of the disease in 26,970 patients, including 10,963 men and 16,007 women, according to form No. 12 of the annual report for 2020–2024.

Results. An increase in the incidence of polypous rhinosinusitis has been noted in all areas of the metropolis. The disease is more often recorded in people of working age from 18 to 44 years, with increasing age, the frequency of nosology registration decreases regardless of the area of the metropolis. Among all referrals, nasal polyposis was registered in patients living in areas with nearby heavy industry complexes from 19.1% to 23.5%, compared with people living in more favorable areas of the city, where the detection rates were equated to 14.1–16.5% in the structure of the total number of cases in the district in 2024. In 2024, the ratio of men to women was 1:1, in previous years, from 2020–2023, women were in the lead. Taking into account seasonality, the maximum turnover rates were recorded in the spring months, in areas located in close proximity to heavy industry complexes – mainly in the summer season.

Conclusion. The study of epidemiology indicators will make it easier to create medical examination groups, monitor the course of the disease, reduce the frequency of relapses, and improve the quality of life of megalopolis residents.

Keywords: polypous rhinosinusitis, prevalence, epidemiology, megacity with heavy industry

For citation: Krivopalov AA, Kryukov AI, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV. Epidemiology of polypous rhinosinusitis in a megalopolis with a developed heavy industry. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(9):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-196>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По определению последних клинических рекомендаций, полипозный риносинусит (ПРС) относится к хроническим воспалительным заболеваниям полости носа и околоносовых пазух (ОНП) [1–4]. Многофакторность этиологических факторов и в особенности патогенеза развития ПРС определяют гетерогенный характер заболевания, механизм которого заключается в ремоделировании слизистых оболочек с формированием и рецидивирующим ростом полипов [5–8]. Среди предрасполагающих факторов ключевое место занимают аллергологический статус пациента и наличие сопутствующих гнойно-воспалительных заболеваний [9–12]. Существенное влияние на развитие патофизиологических механизмов ПРС и вариабельность клинического течения оказывают дисбаланс адаптивного и врожденного иммунитета, генетически детерминированные иммунодефицитные состояния, описанные в европейских согласительных документах (EPOS2020), первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз, аллергологический статус пациента и т. д. [13–16]. Важную роль играют изменения анатомической

архитектуры полости носа и ОНП [17–20]. Определенные предпосылки для развития ПРС, характера клинического течения, возникновения рецидивов и хронизации воспалительного процесса создают бактериальные и грибковые инфекции [21–24]. В доступной научно-практической литературе ограничены сведения об участии антропогенной нагрузки, в особенности в мегаполисах с развитой тяжелой индустрией, в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и ОНП, а также в формировании полипозных вегетаций [25–27].

В этом контексте особый интерес представляет город Челябинск, один из крупнейших промышленных центров Российской Федерации, входящий вместе с другими региональными городами в состав Уральской металлургической базы, на долю которой приходится более 50% металлообрабатывающей промышленности нашей страны. Безусловно, развитие индустрии необходимо для технического процесса и процветания страны, однако неизбежным спутником развития тяжелой промышленности является значительный экологический ущерб.

С годовым объемом более 120 тонн вредных химических элементов в промышленных выбросах Челябинск

определен как один из десяти самых загрязненных городов Российской Федерации. Более 50% микроэлементов, ухудшающих экологию, приходится на обрабатывающие производства, в частности Челябинский металлургический комбинат (ЧМК), Челябинский механический завод (ЧМЗ), Челябинский тракторный завод (Уралтрак), Челябинский трубопрокатный завод (ЧТПЗ), Челябинский цинковый завод. Производство электроэнергии городскими ТЭЦ 1, ТЭЦ 2, ТЭЦ 3 и ГРЭС (Фортум) оставляет в атмосфере до 14,7% загрязняющих веществ от общего числа городских промышленных выбросов. В докладе «Об экологической ситуации в Челябинской области в 2023 году» Министерством экологии Челябинской области было доложено, что «...за 2023 год в течение 68% годового времени в атмосферном воздухе регистрировалось повышение вредных веществ в атмосфере». Превышение нормативов по сероводороду (в 136 раз), формальдегидам (более чем в 80 раз) и диоксиду серы (более чем в 1,5 раза) приводит к росту заболеваемости среди жителей города. По данным диспансерного наблюдения за 2024 г., у южноуральцев на втором месте после заболеваний системы кровообращения находятся болезни органов дыхания, в том числе бронхиальная астма и ПРС.

По данным, представленным в EPOS2020, полипоз носа регистрируется у 2,7–4% населения земного шара [28, 29]. Показатели распространенности ПРС в Европейском и Азиатском регионах разнятся и составляют 2,1–4,4% и 1,1% соответственно [4, 5, 30]. По статистическим данным, приведенным в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2019 г., средняя частота встречаемости ПРС в популяции составляла 1,13% (0,8–4,3%), частота обращаемости за медицинской помощью – 1,3–13,1 на 10 000 населения [1, 2, 31]. Опубликованные результаты проведенных исследований по эпидемиологии ПРС указывают на вариабельность частоты встречаемости полипоза в различных регионах нашей страны [32–35]. Публикации, позволяющие отметить фон промышленных факторов в черте мегаполиса с тяжелой индустрией и влияние на показатели заболевания в пределах разных районов городов, единичны [36]. Широкая распространенность полипоза носа, рост показателей заболеваемости и «омоложения» ПРС, значительно снижающего качество жизни пациентов, частые рецидивы, требующие хирургической коррекции, акцентируют внимание ученых на необходимости решения проблемы [37–41]. На первых страницах своего научного труда С.В. Рязанцев напоминает, что «...помимо количественной распространенности эпидемиология включает задачу динамического анализа данных о заболеваемости по годам на отдельных территориях...» [38].

В этом контексте динамический анализ как самих эпидемиологических показателей, так и влияния внешних факторов окружающей среды позволит разработать оптимальные меры профилактики по их коррекции и улучшить качество жизни пациентов – жителей мегаполиса с развитой тяжелой индустрией.

Цель – провести оценку количественной распространенности ПРС путем сравнительного динамического анализа данных о заболеваемости по годам в отдельных районах мегаполиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена в ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре оториноларингологии. Эпидемиология ПРС (I33) в Челябинске была проведена на основе ретроспективного анализа сведений о числе зарегистрированных случаев заболевания у 26 970 пациентов (10 963 мужчины и 16 007 женщин), проживающих в районах обслуживания медицинских организаций ГАУЗ ОТКЗ ГКБ №1, ГАУЗ ОЗ ПГКБ №6, МАУЗ ГКБ №6, МАУЗ ГКБ №11 и ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина», по данным годовой отчетной формы №12 за 2020–2024 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом расположения промышленных центров, находящихся в черте мегаполиса, из семи районов Челябинска (Металлургического, Тракторозаводского, Ленинского, Курчатковского, Калининского, Центрального и Советского) для сравнительного анализа обращаемости пациентов с ПРС в медицинские учреждения были отобраны три амбулатории с максимально высокими показателями регистрации нозологии и две поликлиники с наиболее низкими показателями обращаемости с полипозом носа. Выбранные учреждения поликлинического звена были рассредоточены по различным районам города: Металлургическому, Тракторозаводскому, Ленинскому, Центральному (объединение Центрального и Советского) и Северо-Западному (объединение Калининского и Курчатковского районов).

Ретроспективный анализ обращаемости пациентов с ПРС показал, что в 2020 г. в Металлургическом, Тракторозаводском и Ленинском районах, расположенных вблизи крупных промышленных предприятий, были отмечены наиболее высокие показатели регистрации ПРС среди общей обращаемости населения района, которые составляли 8,5; 6,3 и 4,6% соответственно. Наличие в Центральном районе памятника природы областного значения – «городского бора» – реликтового соснового леса, а также Шершневского водохранилища, при отсутствии заводов тяжелой металлургии, привело к снижению численности обращений ПРС и составило 3,5% среди всех обращений пациентов района за 2020 г. Северо-Западный район Челябинска является одним из самых «молодых» и заселенных районов мегаполиса. Близость к лесу, отсутствие крупной металлургии и благоприятная роза ветров улучшают экологическую характеристику района. В поликлинике Северо-Западного района отмечен значительно более низкий показатель регистрации ПРС на 2020 г. по сравнению с другими районами города, приравненный к 2,3% в структуре общей обращаемости пациентов района. Указанная тенденция сохранялась

на протяжении всего этапа исследования. Однако, несмотря на наиболее благоприятные экологические условия некоторых районов за последние 3 года, в каждом из наблюдаемых районов (Металлургическом, Тракторозаводском, Ленинском, Центральном и Северо-Западном) отмечено увеличение регистрации полипоза носа на 5,3; 5,7; 6,8; 6,9 и 6,1%, что позволяет продемонстрировать неуклонный рост ПРС во всех районах города.

Распределение ПРС внутри мегаполиса с тяжелой промышленностью представлено на *рис. 1*.

В 2020 г. распределение случаев ПРС с учетом гендерного признака в общей структуре обращений по мегаполису было следующим: женщины – 62% (3 846 случаев), мужчины – 38% (2 399 случаев). В последующий год ситуация не имела четкой тенденции к смене позиций: 67% среди общего числа обращений было отмечено среди женщин (3 029 пациентов), оставшиеся 33% приходились на пациентов мужского пола, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторные лечебные учреждения мегаполиса в 2021 г. В 2022 г. процентное соотношение женщин и мужчин было 63 и 37% соответственно. В 2023 г. по числу регистрации (3 675 пациентов) 62% составляли мужчины и 38% (2 231 обратившийся) женщины из общего числа оториноларингологических больных. Однако в 2024 г. соотношение мужчин и женщин было 1:1 – 51% мужчин и 49% женщин, что соответствовало статистическим данным, приведенным в последних отечественных клинических рекомендациях (2024 г.) [1, 3, 27]. Распределение ПРС в Челябинске с 2020 по 2024 г. с учетом гендерного признака по годам продемонстрировано на *рис. 2*.

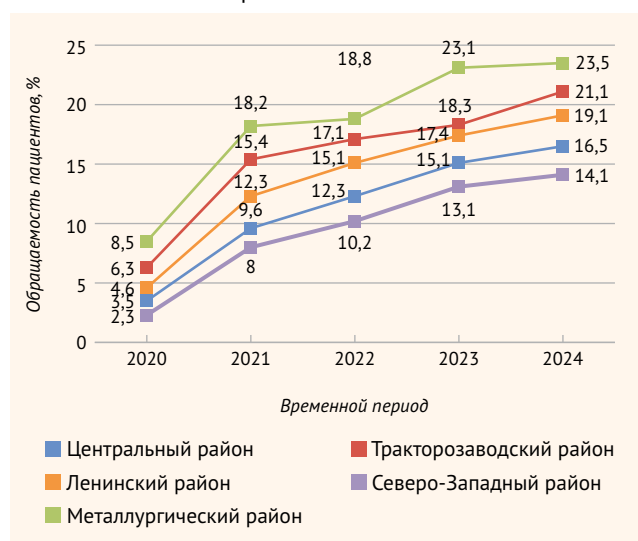
Согласно отечественным рекомендательным документам, в России более 60% обратившихся пациентов с ПРС – это лица старше 50 лет. В проводимом исследовании было оценено распределение полипоза носа по возрастным группам с учетом последней предложенной ВОЗ возрастной классификации, где молодой возраст определялся в возрастном диапазоне от 18 до 44 лет, лица зрелого возраста относились к категории 45–59 лет, период от 60 до 74 лет позиционировали как пожилой возраст, к старческому возрасту относили лиц старше 75 лет.

Тенденция к росту ПРС с 2020 по 2024 г. регистрируется во всех возрастных группах. Однако наиболее значимые приросты отмечены у лиц в возрастном диапазоне от 18 до 44 лет. Так, в 2020 г. 48,9% (1 956) больных среди всех обратившихся с ЛОР-патологией составляли лица молодого возраста. В 2021 г. доля пациентов в возрасте от 18 до 44 лет, обратившихся за медицинской помощью, увеличилась до 49,7% (2 252 случая). В период с 2022 по 2024 г. число зарегистрированных случаев данного контингента продолжало расти – с 1 980 до 2 812 больных. Аналогичная тенденция к увеличению числа обращений наблюдалась в период с 2022 по 2024 г. и среди лиц зрелого возраста (от 45 до 59 лет). На *рис. 3* прослеживается наиболее значимое увеличение распространенности нозологии во всех возрастных группах, особенно в период с 2022 по 2024 г.

Анализ сезонности обращений пациентов с ПРС показал, что в районах, расположенных вблизи крупных промышленных предприятий (Металлургический и Ленинский), наиболее высокие показатели обращаемости наблюдаются в летний период (36,5 и 38,2% среди общей годовой структуры обращений соответственно) по сравнению с численными показателями нозологии в весенние месяцы (32,3 и 35,1% в общем числе обращений с ПРС за год). В районах, характеризующихся наиболее благоприятными экологическими условиями (Центральный и Северо-Западный), максимальные показатели обращений зафиксированы в весенний период – 47 и 42,4% от годового показателя обращаемости больных с полипозом носа. Интересен факт максимального повышения посещений врача-оториноларинголога в весенний период пациентами с ПРС Тракторозаводского района, находящегося в непосредственной близости

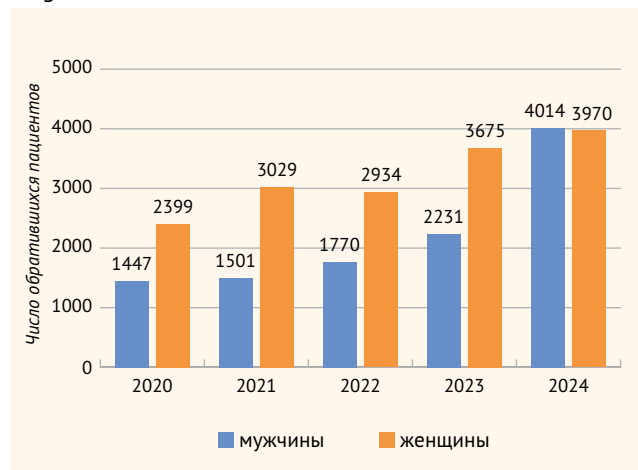
● **Рисунок 1.** Распространенность полипозного риносинусита в различных районах мегаполиса

● **Figure 1.** The prevalence of polypous rhinosinusitis in various areas of the metropolis



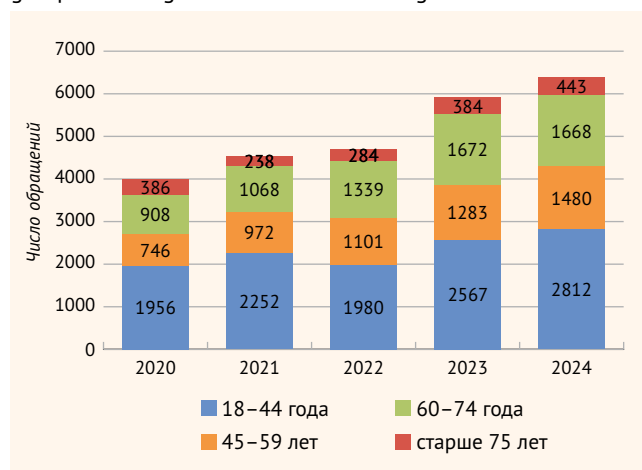
● **Рисунок 2.** Структура полипозного риносинусита с учетом гендерного признака

● **Figure 2.** The structure of polypous rhinosinusitis based on gender



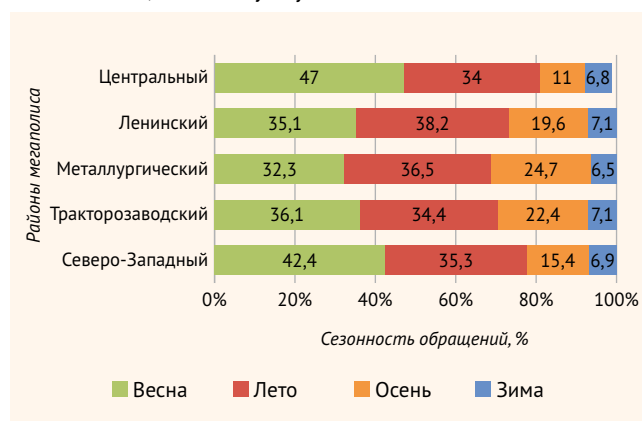
● **Рисунок 3.** Распределение полипозного риносинусита по возрастным группам согласно Всемирной организации здравоохранения

● **Figure 3.** Distribution of polypous rhinosinusitis by age group according to the World Health Organization



● **Рисунок 4.** Частота обращаемости пациентов с полипозным риносинуситом с учетом сезонности

● **Figure 4.** Frequency of treatment of patients with polypous rhinosinusitis, seasonally adjusted



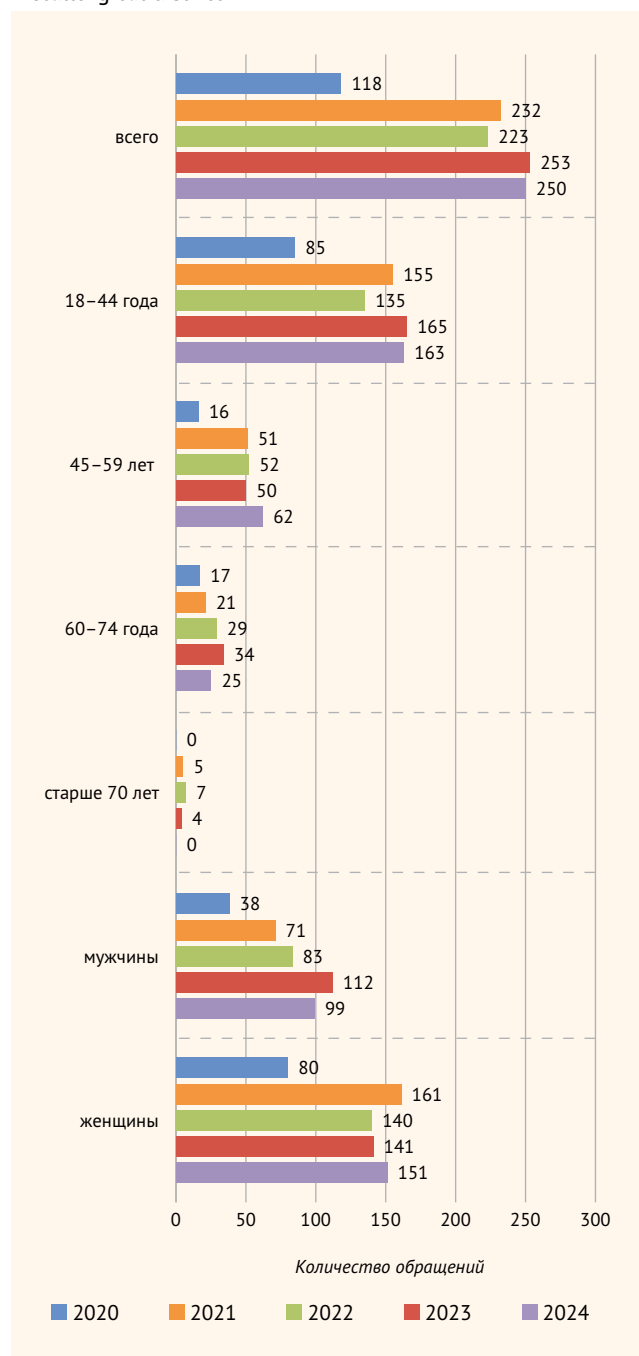
к промышленным предприятиям и характеризующегося неблагоприятными экологическими условиями. На наш взгляд, особенность данной величины показателя заключается в озеленении района в рамках национальных проектов страны. Среди саженцев на территории завода и близлежащих микрорайонов преобладали деревья с активным весенним цветением, в частности береза, ольха, тополь. Минимальный уровень обращаемости лиц с полипозом во всех районах мегаполиса отмечен в зимний период. Особенности обращений с ПРС с учетом сезонности представлены на рис. 4.

На рис. 5 в Металлургическом районе четко визуализируется снижение обращаемости с ПРС у лиц в возрастном диапазоне 60–74 года и старше 70 лет, в то время как в других возрастных группах прослеживается увеличение показателя.

В Тракторозаводском районе на протяжении последних пяти лет регистрируется четко выраженная тенденция с росту заболевания. Причем обращаемость лиц 45–59 лет и 60–74 лет сопоставима с обращаемостью

● **Рисунок 5.** Распределение по возрастным группам и гендерному признаку в Металлургическом районе

● **Figure 5.** Distribution by age group and gender in the Metallurgical district

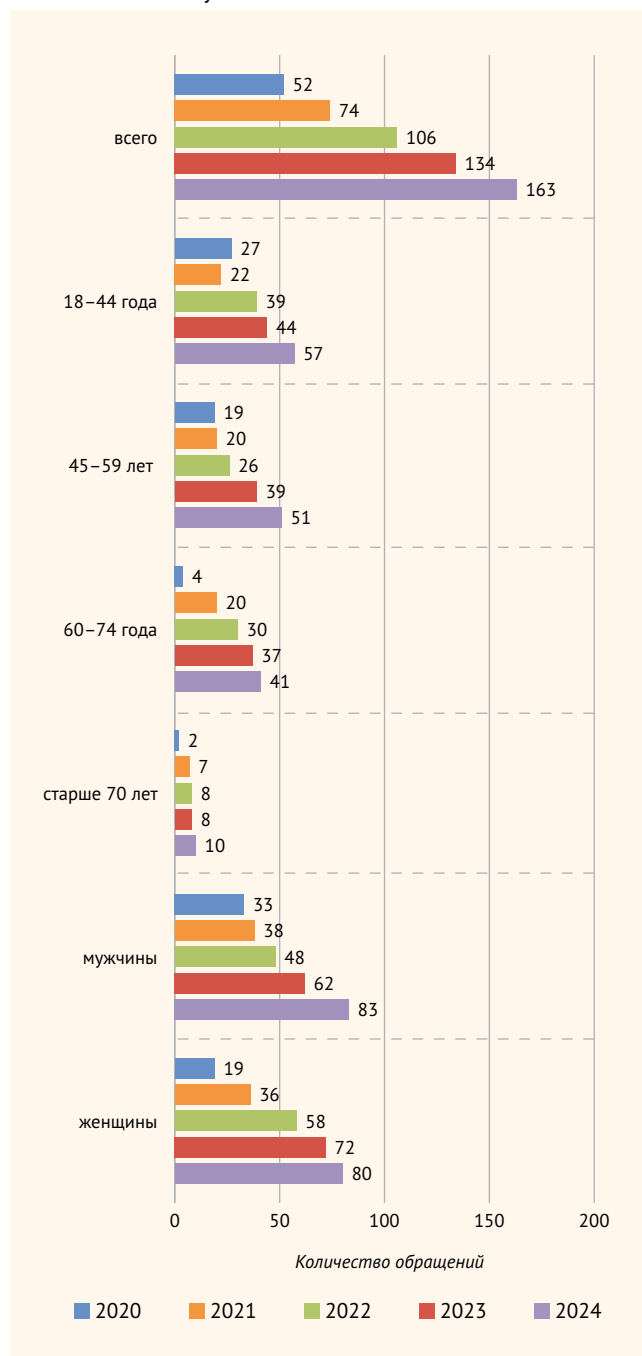


лиц молодого возраста (18–44 года). Значительно снижены показатели обращаемости среди пациентов старше 75 лет (рис. 6).

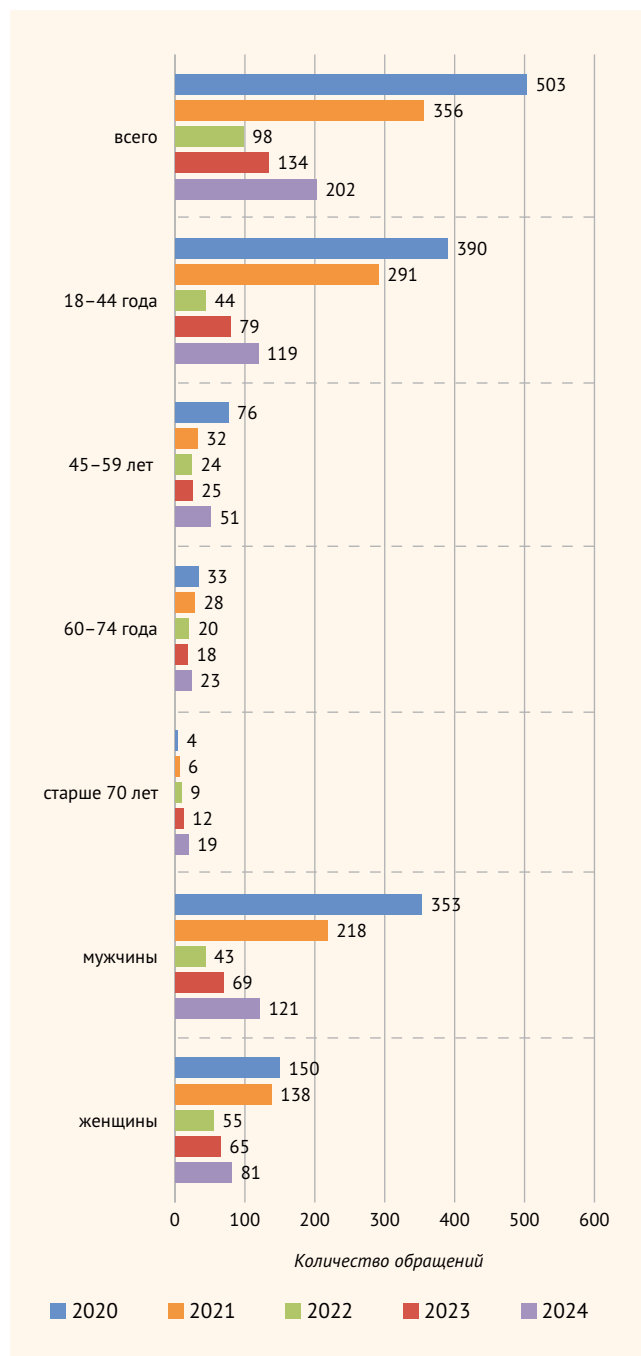
На рис. 7 отмечена выраженная тенденция к снижению числа регистрации ПРС во всех возрастных группах в период с 2020 по 2021 г., за исключением пациентов старше 75 лет. С 2022 по 2024 г. визуализируется уверенный рост нозологии во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин.

На рис. 8 и 9 проиллюстрировано распределение полипоза носа в благоприятных районах города,

● **Рисунок 6.** Распределение по возрастным группам и гендерному признаку в Тракторозаводском районе
 ● **Figure 6.** Distribution by age group and gender in Traktorozavodsky district



● **Рисунок 7.** Распределение по возрастным группам и гендерному признаку в Ленинском районе
 ● **Figure 7.** Distribution by age group and gender in Leninsky district



Северо-Западном и Центральном соответственно. Отмечено четкое повышение показателей обращаемости лиц всех возрастных групп.

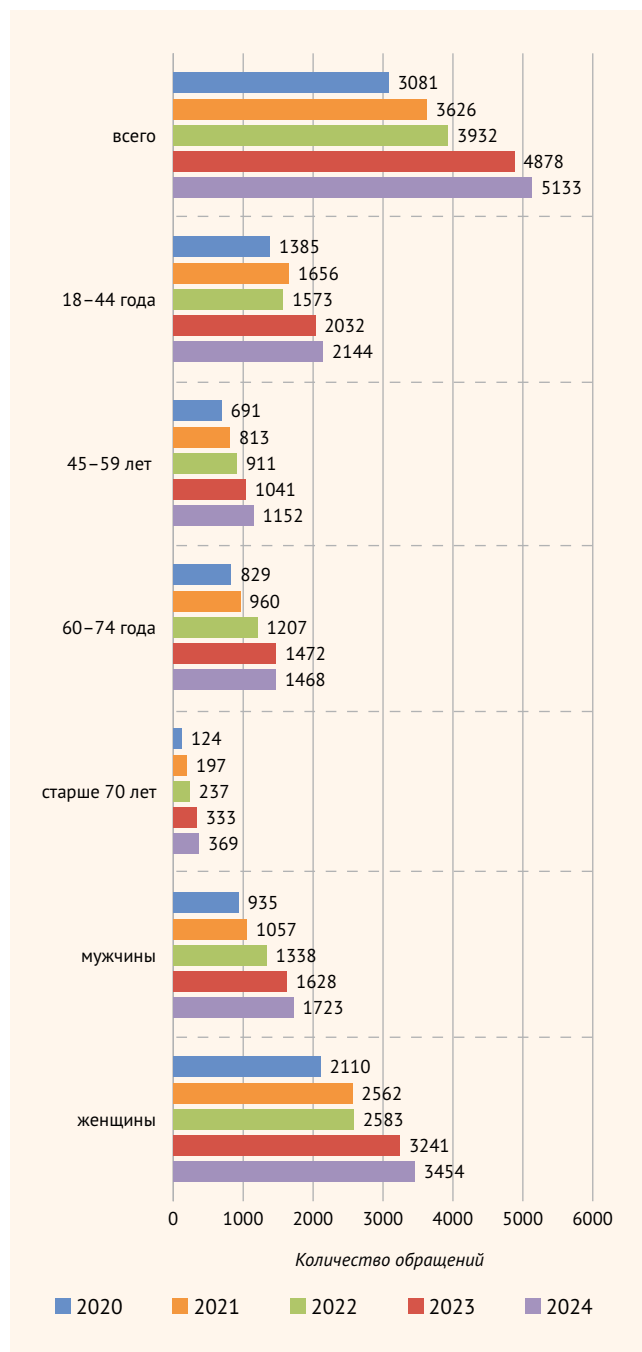
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПРС является распространенной нозологией в оториноларингологии. Как любое хроническое заболевание, полипоз носа нуждается в динамическом наблюдении за клиническим течением. Создание баз, содержащих информацию о пациентах с ПРС, вероятно,

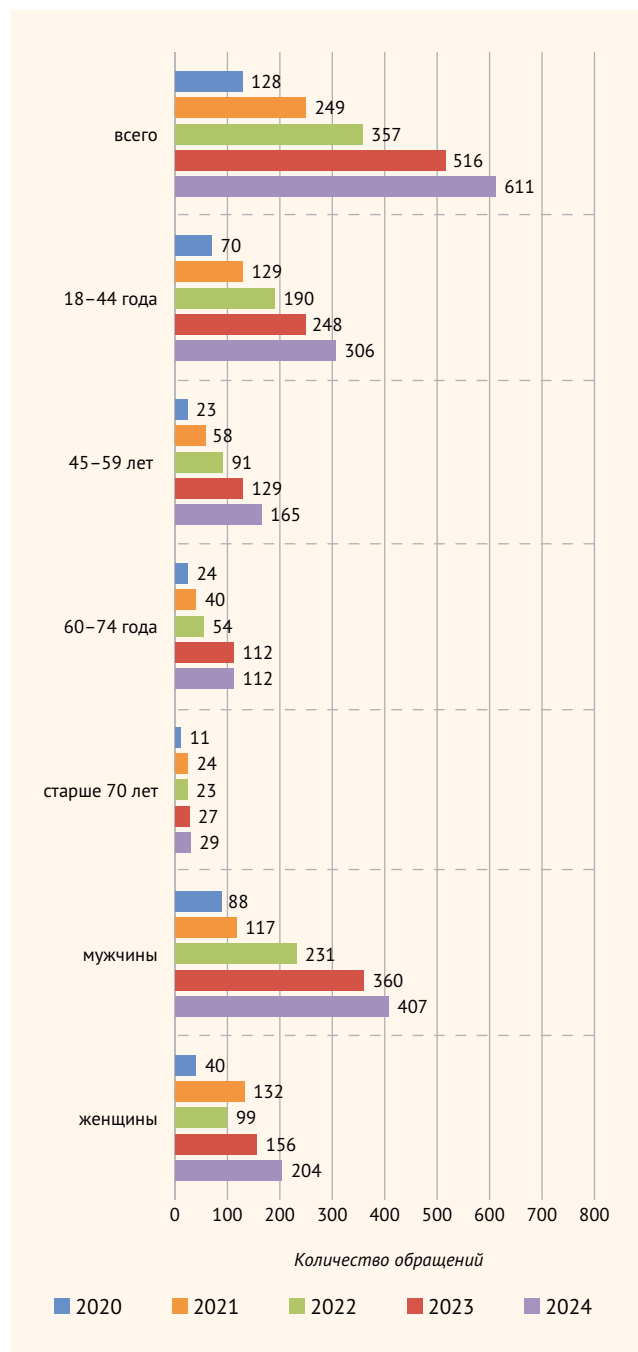
сможет в значительной мере упростить диспансеризацию данного контингента больных.

Проведенное ретроспективное исследование позволило проанализировать особенности эпидемиологии ПРС в разных районах мегаполиса с тяжелой индустрией. Во всех районах города отмечен рост заболеваемости ПРС, причем при обращении больных наиболее часто фиксировался молодой возраст в интервале от 18 до 44 лет, с увеличением возраста пациента частота регистрации нозологии снижается вне зависимости от района мегаполиса. Среди пациентов из районов,

● **Рисунок 8.** Распределение по возрастным группам и гендерному признаку в Северо-Западном районе
 ● **Figure 8.** Distribution by age group and gender in the North-Western district



● **Рисунок 9.** Распределение по возрастным группам и гендерному признаку в Центральном районе
 ● **Figure 9.** Distribution by age group and gender in the Central district



расположенных вблизи промышленных комплексов тяжелой индустрии, полипоз носа регистрировался чаще (от 19,1 до 23,5% от общего числа обращений за 2024 г.), чем среди жителей районов с более благоприятной экологической обстановкой (от 14,1 до 16,5% в структуре общей обращаемости по району за 2024 г.). В 2024 г. соотношение мужчин и женщин составляло 1:1, в предыдущие годы (с 2020 по 2023) лидировали женщины. С учетом сезонности в районах, дистанцированных от промышленных комплексов, максимальные показатели обращаемости были зафиксированы в весенние месяцы,

а в районах, расположенных в непосредственной близости к комплексам тяжелой индустрии, – преимущественно в летний сезон.

Исследование показателей эпидемиологии позволит облегчить создание групп диспансеризации, улучшить контроль за течением заболевания, снизить частоту рецидивов и, как следствие, повысить качество жизни жителей мегаполиса.



Поступила / Received 28.03.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 17.04.2025
 Принята в печать / Accepted 20.04.2025

Список литературы / References

- Пискунов ГЗ, Арефьева НА, Карпищенко СА, Карпова ЕП, Лопатин АС, Моисеева ЮП и др. *Полипозный риносинусит: клинические рекомендации*. М.; 2022. 57 с. Режим доступа: https://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/ПРС-Клинические_рекомендации_финал.pdf.
- Пискунов ГЗ, Моисеева ЮП. *Полипозный риносинусит*. 2-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2021. 136 с. Режим доступа: https://static.insales-cdn.com/files/1/2067/16607251/original/polipoznii_rinosinusit_sod_i_prim_str.pdf.
- Коркмазов МЮ, Казачков ЕЛ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Коркмазов 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>.
- 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>.
- Ference EH, Suh JD, Tan BK, Smith SS. How often is sinus surgery performed for chronic rhinosinusitis with versus without nasal polyps? *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(1):34–39. <https://doi.org/10.2500/ajra.2018.32.4495>.
- Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Кравченко АО. Влияние постковидного синдрома на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и эозинофильным фенотипом хронического полипозного риносинусита. *Российский медицинский журнал*. 2023;29(4):277–290. <https://doi.org/10.17816/medjrf472079>.
- Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazova M, Kravchenko A.Yu. Effect of post-COVID syndrome on the quality of life of patients with allergic rhinitis and eosinophilic phenotype of chronic polyposis rhinosinusitis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2023;29(4):277–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/medjrf472079>.
- Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17(5):231–236. <https://doi.org/10.2500/108854196778662246>.
- Коркмазов МЮ, Ангелович МС, Ленгина МА, Белоусов СЮ. Клинический случай ангиосаркомы решетчатого лабиринта и лобной пазухи, вопросы морфологической верификации диагноза. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(4):102–106. <https://doi.org/10.17116/otorino202287041102>.
- Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Belousov SYu. Clinical case of angiosarcoma of ethmoidal labyrinth and frontal sinus, issues of morphological verification of diagnosis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(4):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino202287041102>.
- Пискунов ГЗ. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2019;27(4):224–231. <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>.
- Piskunov GZ. Clinical phenotypes of polypous rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2019;27(4):224–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>.
- Лопатин АС. Острый риносинусит в EPOS 2020 и обновленных клинических рекомендациях Российского общества ринологов. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;(S1):30–36. https://doi.org/10.46393/27132129_2022_S_30.
- Lopatin AS. Acute rhinosinusitis in EPOS 2020 and updated guidelines of the Russian Rhinologic Society. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022;(S1):30–36. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27132129_2022_S_30.
- Коркмазов МЮ, Корнова НВ, Ленгина МА, Смирнов АА, Коркмазов АМ, Дубинец ИД. Эффективная антибактериальная терапия внебольничной 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). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(20):73–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.
- Хисамова АА, Гизингер ОА, Корнова НВ, Зырянова КС, Коркмазов АМ, Белошангин АС. Исследование иммунологической и микробиологической эффективности терапии куркумином и метионином, входящих в состав разрабатываемых капсул. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):305–310. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI>.
- Khisamova AA, Gizinger OA, Kornova NV, Zyryanova KS, Korkmazov AM, Beloshagin AS. Studies of immunological and microbiological efficiency of the therapy of curcumin and methionine in the developed capsules. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):305–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI>.
- Коркмазов МЮ, Ястремский АП, Корнова НВ, Ленгина МА, Коркмазов АМ. Лечебно-диагностические подходы в терапии хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2022;16(20):90–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-90-99>.
- Korkmazov MYu, Yastremsky AP, Kornova NV, Lengina MA, Korkmazov AM. Therapeutic and diagnostic approaches in the treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(20):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-90-99>.
- Будкова МА, Дворянчиков ВВ, Рязанцев СВ, Мальцева ГС. Полипозный риносинусит: от радикализма к прицельному воздействию на механизмы воспаления. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(18):22–25. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/elpmxj>.
- Budkovaya MA, Dvoryanchikov VV, Ryazantsev SV, Maltseva GS. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: from Radicalism to Targeting the Mechanisms of Inflammation. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(18):22–25. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/elpmxj>.
- Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Кривопапов АА. Особенности альтернативного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(2):189–200. Режим доступа: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406>.
- Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, Lengina MA, Krivopalov AA. Features of the alterative effect of impulse noise on the auditory analyzer in athletes: Prognosis, correction and prevention. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(2):189–200. (In Russ.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406>.
- Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Дубинец ИД, Смирнов АА, Корнова НВ. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятие стендовой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(S1):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
- Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, Smirnov AA, Kornova NV. Influence of non-drug therapy on rehabilitation time and skeet shooting after rhinosurgical interventions. *Human. Sport. Medicine*. 2020;20(S1):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
- Щетинин 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(5):59–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yjjnhh>.
- Shchetinin SA, Korkmazov MY, Gizinger OA, Kochengina SA, Sokol EV. Efficiency of therapy of chronic recurrent adenoiditis for the children of resident in city Chelyabinsk on results front active rhinomanometry and cytokine profile of washings of from the surface of oesophageal amygdale. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital*. 2015;3(5):59–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yjjnhh>.
- Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмазов АМ. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносовые хирургические вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(S5):33–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ylvebm>.
- Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM. Biochemical parameters of the nature of oxidative stress depending on the performed postoperative therapy in patients who underwent intra-nasal surgical interventions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(S5):33–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ylvebm>.
- Гизингер ОА, Коркмазов МЮ, Щетинин СА. Анамnestические особенности детей с хроническим аденоидитом. *Российская оториноларингология*. 2017;3(24):24–29. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-24-29>.
- Gizinger OA, Korkmazov MYu, Shchetinin SA. The specific aspects of anamnesis of children with chronic adenoiditis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;3(24):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-24-29>.
- Зырянова КС, Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Солодовник АВ. Дифференцированный подход к лечению экссудативного среднего отита с применением мукорегулирующей терапии в детском возрасте. *Российская оториноларингология*. 2014;2(31):31–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ryuyjr>.
- Zyryanova KS, Dubinets ID, Korkmazov MY, Solodovnik AV. Differentiated approach to the treatment of exudative otitis media with application mucoregulatory therapy in childhood. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2014;2(31):31–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ryuyjr>.
- Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Кравченко АО, Клепиков СВ. Некоторые иммунологические аспекты таргетной терапии полипозного риносинусита. *Российский иммунологический журнал*. 2023;26(3):301–306. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-8955-SIA>.
- Korkmazov MYu, Lengina MA, Dubinets ID, Kravchenko AYU, Klepikov SV. Some immunological aspects of targeted therapy in polypous rhinosinusitis. *Russian Journal of Immunology*. 2023;26(3):301–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-8955-SIA>.
- Кривопапов АА. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение. *Медицинский совет*. 2016;6(2):22–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
- Krivopalov AA. Rhinosinusitis: classification, epidemiology, etiology and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;6(2):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.

23. Luke L, Lee L, Gokani SA, Boak D, Boardman J, Philpott C. Understanding the Impact of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis on Smell and Taste: An International Patient Experience Survey. *J Clin Med*. 2023;12(16):5367. <https://doi.org/10.3390/jcm12165367>.
24. Коркмазов МЮ. Хронические тонзиллиты и анализ физических методов воздействия *Вестник оториноларингологии*. 2006;(55):299–300. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sicbel>. Korkmazov MYu. Chronic tonsillitis and analysis of physical methods of exposure. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2006;(55):299–300. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sicbel>.
25. Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(12):2075–2088. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1505352>.
26. Коркмазов МЮ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Коркмазов А М, Корнова НВ, Рябенко ЮИ. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации ЛОР-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201–206. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>. Korkmazov MYu, Dubinets ID, Lengina MA, Korkmazov A M, Kornova NV, Ryabenko Yul. Distinct indexes of immunological reactivity in surgical alteration of ORL organs. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(2):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>.
27. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>.
28. Klima A, Bürkle H, May A, Braun W. The viral and allergic origin of nasal polyposis. *Laryngorhinootologie*. 1993;72(3):131–135. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-2007-997870>.
29. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P et al. The GALEN Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort): a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*. 2019;57(1):32–42. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.255>.
30. Khan A, Huynh TMT, Vandeplas G, Joish VN, Mannent LP, Tomassen P et al. The GALEN rhinosinusitis cohort: chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology*. 2019;57(5):343–351. <https://doi.org/10.4193/Rhin19.158>.
31. Крюков АИ, Гуров АВ, Фомина ДС, Товмасын АС, Рабаданов ГК. Современный взгляд на проблему терапии рецидивирующего полипозного риносинусита, сравнительное исследование эффективности применения различных препаратов моноклональных антител. *Медицинский совет*. 2024;18(23):80–86. <https://doi.org/10.21518/ms2024-510>. Kryukov AI, Gurov AV, Fomina DS, Tovmasyan AS, Rabadanov GK. Modern view on the problem of therapy of recurrent polyposis rhinosinusitis, comparative study of the effectiveness of different monoclonal antibody preparations. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-510>.
32. Носуля ЕВ, Ким ИА, Афанасьева НВ, Сымбаева ОВ. Распространенность полипозного риносинусита среди городского населения Восточной Сибири. *Российская ринология*. 2007;(1):4–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hzqvaz>. Nosulya EV, Kim IA, Afanasyeva NV, Symbaeva OV. Polyposis sinusitis prevalence among urban population of Eastern Siberia. *Russian Rhinology*. 2007;(1):4–8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hzqvaz>.
33. Коркмазов АМ, Дубинец ИД, Ленгина МА. Возможности топической антиоксидантной защиты оперированных полостей в практической оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(55):14–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ylwhjs>. Korkmazov AM, Dubinets ID, Lengina MA. Possibilities of topical antioxidant protection of operated cavities in practical otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(55):14–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ylwhjs>.
34. Зайцев ВА, Шахова ЕГ, Пелих ЕВ. Эпидемиология хронического полипозного риносинусита в Волгоградском регионе. *Российская оториноларингология*. 2013;(5):39–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rthxwl>. Zaitsev VA, Shakhova EG, Pelikh EV. Epidemiology of chronic polyposis rhinosinusitis in volgograd region of russia. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(5):39–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rthxwl>.
35. Коркмазов АМ, Коркмазов МЮ. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>. Korkmazov AM, Korkmazov MYu. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Russian Journal of Immunology*. 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
36. Владимиров ТЮ, Блащенко МК, Куренков АВ. Пространственная оценка распространенности полипозного риносинусита в Самарской области. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2023;13(6):87–91. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.6.CLIN.8>. Vladimirova TYu, Blashentsev MK, Kurenkov AV. Spatial assessment of the prevalence of polyposis rhinosinusitis in the Samara region. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor, and Health*. 2023;13(6):87–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.6.CLIN.8>.
37. Ланцов АА, Рязанцев СВ, Цецарский БЕ, Кошель ВИ. Эпидемиология полипозных риносинуситов. СПб.: РИА-АМИ; 1999. 96 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mhialo>.
38. Рязанцев СВ, Будковская МА. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017;25(1):54–59. <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>. Riazantsev SV, Budkovaya MA. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Rhinology*. 2017;25(1):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>.
39. Wu D, Bleier BS, Wei Y. Temporary olfactory improvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps after treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(9):2193–2202. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5066-5>.
40. Wallace DV. Treatment options for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(6):450–460. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210080>.
41. Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Thomas K, Guiang H. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(11):1897–1911. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1815682>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Крюков
 Концепция и дизайн исследования – А.А. Кривопапов, М.А. Ленгина
 Написание текста – Н.В. Корнова, А.М. Коркмазов,
 Сбор и обработка материала – А.М. Коркмазов, М.А. Ленгина
 Обзор литературы – Н.В. Корнова, А.М. Коркмазов, М.А. Ленгина
 Анализ материала – М.А. Ленгина
 Статистическая обработка – А.М. Коркмазов, Н.В. Корнова
 Редактирование – А.А. Кривопапов
 Утверждение окончательного варианта – А.И. Крюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey I. Kryukov
 Study concept and design – Aleksandr A. Krivopalov, Maria A. Lengina
 Text development – Natalia V. Kornova, Arsen M. Korkmazov,
 Collection and processing of material – Arsen M. Korkmazov, Maria A. Lengina
 Literature review – Natalia V. Kornova, Arsen M. Korkmazov, Maria A. Lengina
 Material analysis – Maria A. Lengina
 Statistical processing – Arsen M. Korkmazov, Natalia V. Kornova
 Editing – Aleksandr A. Krivopalov
 Approval of the final version of the article – Andrey I. Kryukov

Информация об авторах:

Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; доцент кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Krivopalov@list.ru

Крюков Андрей Иванович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-оториноларинголог Департамента здравоохранения города Москвы, директор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; заведующий кафедрой оториноларингологии факультета усовершенствования врачей, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; nikio@zdrav.mos.ru

Ленгина Мария Александровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Danilenko1910@mail.ru

Коркмазов Арсен Мусосович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov09@gmail.com

Корнова Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; versache-k@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Upper Respiratory Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Krivopalov@list.ru

Andrey I. Kryukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Outside Specialist-Otorhinolaryngologist of the Moscow City Health Department, Director, Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Head of the Department of Otolaryngology, Faculty of Advanced Medical Studies, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; nikio@zdrav.mos.ru

Maria A. Lengina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Danilenko1910@mail.ru

Arsen M. Korkmazov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov09@gmail.com

Natalia V. Kornova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; versache-k@mail.ru

Сравнительное исследование микробиологической активности пазуфлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина

О.В. Кондратенко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>, o.v.kondratenko@samsmu.ru

Р.Р. Галиева, <https://orcid.org/0009-0006-1953-7520>, r.r.galieva@samsmu.ru

Резюме

Введение. Нарастающая антибиотикорезистентность является важной мировой проблемой. Одним из распространенных классов антибактериальных препаратов, применяемых в терапевтической практике, являются фторхинолоны. Такие препараты, как левофлоксацин, моксифлоксацин, пазуфлоксацин, наиболее перспективны для терапии широкого спектра инфекций. Пазуфлоксацин проявляет хороший клинический эффект при лечении инфекций, устойчивых к терапии другими антибиотиками. В отношении левофлоксацина и моксифлоксацина имеются критерии определения чувствительности и значительный опыт клинических и микробиологических исследований, указывающих на их эффективность, но в отношении пазуфлоксацина таких работ мало и в настоящее время отсутствуют критерии интерпретации диаметров зон задержки роста и/или показателей значений величин минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Цель. Оценить распределение значений минимальных подавляющих концентраций препаратов группы фторхинолонов: пазуфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин – в отношении 200 клинических изолятов микроорганизмов.

Материалы и методы. Нами был выполнен отбор 200 штаммов бактерий, выделенных от пациентов из различных регионов Российской Федерации. Среди них 20 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, исключая продуцентов MBL, 20 – *Klebsiella pneumoniae*, исключая продуцентов MBL, 20 – *Streptococcus pneumoniae*, 20 – *Enterococcus faecalis*, 20 – *Enterococcus faecium*, 20 – *Escherichia coli*, исключая продуцентов MBL, 20 – *Proteus* spp., исключая продуцентов MBL, 20 – *Staphylococcus aureus*, включая MRSA, 20 – *Haemophilus influenzae*, 20 – *Moraxella catarrhalis*.

Результаты и обсуждение. По полученным данным установлено, что часть исследуемых штаммов имеет высокий уровень чувствительности к препаратам левофлоксацин и моксифлоксацин, а часть, наоборот, сохраняет высокий уровень резистентности. Критерии оценки показателей МПК пазуфлоксацина в отношении исследуемых изолятов не определены, но стоит отметить, что большинство культур продемонстрировали достижимое значение показателей МПК. Это позволяет предположить высокий уровень эффективности препарата при клиническом применении.

Выводы. По результатам исследования в отношении ряда культур выявлена чувствительность к низким значениям пазуфлоксацина при отсутствии чувствительности к другим препаратам группы фторхинолонов, это также говорит об отсутствии перекрестной резистентности с препаратами данной группы.

Ключевые слова: минимальная подавляющая концентрация препаратов, пазуфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, чувствительность, резистентность

Для цитирования: Кондратенко ОВ, Галиева РР. Сравнительное исследование микробиологической активности пазуфлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина. *Медицинский совет*. 2025;19(9):157–166. <https://doi.org/10.21518/ms2025-199>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative study of the microbiological activity of pazufloxacin, levofloxacin and moxifloxacin

Olga V. Kondratenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>, o.v.kondratenko@samsmu.ru

Regina R. Galieva, <https://orcid.org/0009-0006-1953-7520>, r.r.galieva@samsmu.ru

Abstract

Introduction. Increasing antibiotic resistance is an important global problem. One of the most common classes of antibacterial drugs used in therapeutic practice are fluoroquinolones. Such drugs as levofloxacin, moxifloxacin, and pazufloxacin are the most promising for the treatment of a wide range of infections. Pazufloxacin has a good clinical effect in the treatment of infections resistant to other antibiotics. With respect to levofloxacin and moxifloxacin, there are criteria for determining sensitivity and significant experience in clinical and microbiological studies indicating their effectiveness, but with respect to pazufloxacin, there are few such studies and currently there are no criteria for interpreting the diameters of growth retardation zones and/or indicators of the values of the minimum suppressive concentration (MSC).

Aim. To evaluate the distribution of the values of the minimum suppressive concentrations of drugs of the fluoroquinolone group: pazufloxacin, levofloxacin, moxifloxacin in relation to 200 clinical isolates of microorganisms.

Materials and methods. We selected 200 bacterial strains isolated from patients from various regions of the Russian Federation. Among them are 20 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, excluding MBL producers, 20 – *Klebsiella pneumoniae*, excluding MBL

producers, 20 – *Streptococcus pneumoniae*, 20 – *Enterococcus faecalis*, 20 – *Enterococcus faecium*, 20 – *Escherichia coli*, excluding MBL producers, 20 – *Proteus spp.*, excluding MBL producers, 20 – *Staphylococcus aureus*, including MRSA, 20 – *Haemophilus influenzae*, 20 – *Moraxella catarrhalis*.

Results and discussion. According to the data obtained, it was found that some of the studied strains have a high level of sensitivity to the drugs levofloxacin and moxifloxacin, and some, on the contrary, retain a high level of resistance. The criteria for evaluating the MSC of pazufloxacin in relation to the studied isolates have not been determined, but it is worth noting that most cultures have demonstrated an achievable value of MSC indicators. This suggests a high level of efficacy of the drug in clinical use.

Conclusions. According to the results of the study, sensitivity to low values of pazufloxacin was revealed in relation to a number of cultures, in the absence of sensitivity to other drugs of the fluoroquinolone group, this also indicates the absence of cross-resistance with drugs of this group.

Keywords: minimal suppressive concentration of drugs, pazufloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, sensitivity, resistance

For citation: Kondratenko OV, Galieva RR. Comparative study of the microbiological activity of pazufloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(9):157–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-199>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нарастающая антибиотикорезистентность представляет собой глобальную мировую проблему, сопровождающуюся высокой летальностью и колоссальными экономическими потерями [1]. Одним из наиболее распространенных классов антибактериальных препаратов, применяемых в терапевтической практике, являются фторхинолоны (ФХ) [2]. Полученные в 60-е гг. прошлого века налидиксовая и пипемидовые кислоты стали первыми препаратами группы хинолонов [3]. Введение атома фтора в молекулу налидиксовой кислоты позволило положить основу создания новой группы препаратов фторхинолонов, первым представителем которой стал норфлоксацин [4]. В последующие годы на рынок выходило значительное количество препаратов класса фторхинолонов, занявших свою нишу в терапии различных заболеваний, от респираторного до урогенитального тракта [5, 6]. Широкое применение данных препаратов определяется рядом их свойств, таких как широкий спектр активности, механизм действия, особенности их фармакокинетики и фармакодинамики, хорошей клинической переносимостью [7, 8]. Антимикробная активность фторхинолонов включает грамположительные и грамотрицательные бактерии, расположенные как внутриклеточно, так и внеклеточно [9]. Эта группа препаратов до сих пор является одной из наиболее ценных в клинической практике [10, 11].

В то же время ципрофлоксацин и левофлоксацин вносят наибольший вклад в структуру потребления ФХ как в Российской Федерации, так и в мире [12–14]. Такое широкое применение ФХ не могло не вызвать интенсивный рост антибиотикорезистентности основных возбудителей [15, 16]. Например, доля резистентных к ципрофлоксацину штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в РФ в 2015 г. составляла 61,2% [17], а среди изолятов *Enterococcus spp.* – 68,2%; *Acinetobacter baumannii* обнаружил практически абсолютную резистентность – 99% [18]. Левофлоксацин также не избежал этой участи: средний общий уровень антибиотикорезистентности грамотрицательных штаммов – 32,3%; (среди изолятов *Enterococcus spp.* резистентно было 50%, *Escherichia coli* – 32,06%, *Klebsiella spp.* – 25,64%), грамположительные возбудители

демонстрировали средний уровень антибиотикорезистентности – 42,9%) [19]. Имея столь полезную группу препаратов, как фторхинолоны, вполне естественно приложить усилия для сохранения ее в качестве эффективного инструмента антибиотикотерапии. Отсюда логично предположить, что ранее широко не применявшийся в клинической практике в России пазуфлоксацин может быть особенно интересным в этих условиях. В пользу этого подхода говорит отсутствие перекрестной резистентности пазуфлоксацина и прочих фторхинолонов [20]. Эти свойства, вероятно, имеют место благодаря введению аминокислотного цикла в молекулярную структуру препарата (в позиции C-7) [21].

Пазуфлоксацин, по данным исследований, проявляет высокую антибактериальную активность в отношении штаммов, устойчивых к цефалоспорином, карбапенемам и аминогликозидам, а также хороший клинический эффект при лечении инфекций, устойчивых к терапии другими антибактериальными препаратами [22–24]. Совокупность опубликованных данных указывает на низкую частоту нежелательных реакций на фоне приема пазуфлоксацина, в частности, для него был продемонстрирован низкий потенциал нейро-, кардио- и фототоксичности, данный препарат отсутствует в перечне ФХ с доказанным риском тендинитов и разрывов сухожилий [25, 26]. Это указывает на высокий профиль безопасности данного препарата группы фторхинолонов.

Если на данный момент у левофлоксацина и моксифлоксацина имеются критерии определения чувствительности и накоплен значительный опыт клинических и микробиологических исследований, указывающих на их эффективность, то в отношении пазуфлоксацина таких работ, особенно на российской популяции, крайне мало и в настоящее время отсутствуют критерии интерпретации диаметров зон задержки роста и/или показателей значений величин минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Для оценки антибиотикорезистентности клинических изолятов бактерий, выделенных от пациентов из различных регионов Российской Федерации, было проведено исследование распределения значений величин МПК пазуфлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина с последующим сравнением полученных показателей.

Цель – оценить распределение значений минимальных подавляющих концентраций препаратов группы фторхинолонов: пазуфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин – в отношении 200 клинических изолятов микроорганизмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был выполнен отбор 200 штаммов бактерий, выделенных от пациентов из различных регионов Российской Федерации. Среди них 20 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, исключая продуцентов MBL, 20 – *Klebsiella pneumoniae*, исключая продуцентов MBL, 20 – *Streptococcus pneumoniae*, 20 – *Enterococcus faecalis*, 20 – *Enterococcus faecium*, 20 – *Escherichia coli*, исключая продуцентов MBL, 20 – *Proteus spp.*, исключая продуцентов MBL, 20 – *Staphylococcus aureus*, включая MRSA, 20 – *Haemophilus influenzae*, 20 – *Moraxella catarrhalis*.

Идентификация всех выделенных культур проводилась с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии (Bruker, Германия). Определение значений МПК было проведено в отношении трех антимикробных препаратов: пазуфлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина.

Подготовка культур, инокуляция планшетов, культивирование и оценка результатов исследования проводились в соответствии с ГОСТом Р ИСО 20776-1-2010¹. Оценка результатов распределения показателей МПК осуществлялась в соответствии с российскими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2024-02)².

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты распределения показателей значений МПК пазуфлоксацина, моксифлоксацина и левофлоксацина в отношении исследуемых штаммов представлены в *табл. 1*.

В *табл. 2* представлено сравнение процента резистентных штаммов в отношении пазуфлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина (в соответствии с критериями чувствительности для левофлоксацина в тех случаях, где отсутствуют критерии оценки значений МПК для пазуфлоксацина и/или моксифлоксацина).

Распределение значений минимальных подавляющих концентраций антибактериальных препаратов в отношении исследуемых штаммов

Pseudomonas aeruginosa. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина и моксифлоксацина критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их

применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Среди исследуемых штаммов в отношении препарата пазуфлоксацин по 1 (5%) имели показатели МПК 0,0625 и 32 мг/л соответственно, 7 (35%) штаммов – значение МПК 0,125 и 0,25 мг/л соответственно, 2 штамма (10%) – МПК 0,5 и 4 мг/л соответственно.

В отношении препарата моксифлоксацин были получены следующие результаты: 4 (20%) изолята имели показатели МПК 1 мг/л, 8 (40%) штаммов – МПК 2 мг/л, 5 (25%) штаммов – 4 мг/л. Для 5% штаммов значения МПК составили 16, 128 и 256 мг/л соответственно.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,001$ мг/л, резистентности > 2 мг/л. Для 2 (10%) штаммов уровень МПК составил 0,25 и 2 мг/л соответственно. Для 8 (40%) и 3 (15%) – МПК 0,5 и 1 соответственно. Среди исследуемых изолятов показатель МПК > 2 мг/л установлен в отношении 5 (25%) штаммов *Pseudomonas aeruginosa* из 20. Таким образом, 25% исследуемых изолятов были резистентны к левофлоксацину.

Klebsiella pneumoniae. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина не определены пограничные значения показателей МПК. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом. Среди исследуемых штаммов 3 (15%) имели значение МПК 0,0625 и 1 мг/л соответственно, 4 (20%) штамма – МПК 0,125 мг/л, 9 (45%) штаммов – МПК 0,25 мг/л и 1 (5%) штамм – МПК 8 мг/л.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,5$ мг/л, резистентности > 1 мг/л. Среди исследуемых штаммов 55% имели уровень значений МПК в диапазоне до 0,5 мг/л, что свидетельствует о невысоком уровне чувствительности изолятов к данному препарату. В отношении 30% штаммов показатель МПК был > 1 мг/л.

В отношении моксифлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,25$ мг/л, резистентности $> 0,25$ мг/л. Среди исследуемых штаммов 55% имели уровень значений МПК в диапазоне до 0,25 мг/л, что свидетельствует о невысоком уровне чувствительности изолятов к данному препарату. Однако в отношении 45% штаммов показатель МПК был $> 0,25$ мг/л.

Streptococcus pneumoniae. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина не определены пограничные значения показателей МПК. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом. Значение МПК для 2 (10%) штаммов составило 0,125 мг/л. При этом для 6 (30%) штаммов, соответственно, значения МПК составили 0,25 и 0,5 мг/л. По 3 (15%) штамма имели МПК 1 и 2 мг/л соответственно.

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>.

² Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Смоленск; 2024. 192 с. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/334/ocmap2024.pdf>.

- **Таблица 1 (начало).** Распределение значений МПК пазуфлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина
 ● **Table 1 (starting).** Distribution of MCS values of pazufloxacin, levofloxacin, moxifloxacin

Распределение МПК пазуфлоксацина			Распределение МПК левофлоксацина			Распределение МПК моксифлоксацина		
Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>								
0,0625	1	5	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	7	35	0,125	0	0	0,125	0	0
0,25	7	35	0,25	2	10	0,25	0	0
0,5	2	10	0,5	8	40	0,5	0	0
1	0	0	1	3	15	1	4	20
2	0	0	2	2	10	2	8	40
4	2	10	4	1	5	4	5	25
8	0	0	8	1	5	8	0	0
16	0	0	16	1	5	16	1	5
32	1	5	32	1	5	32	0	0
64	0	0	64	0	0	64	0	0
128	0	0	128	0	0	128	1	5
256	0	0	256	1	5	256	1	5
Комментарии: в отношении 25% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								
<i>Klebsiella pneumonia</i>								
0,0625	3	15	0,0625	2	10	0,0625	0	0
0,125	4	20	0,125	3	15	0,125	0	0
0,25	9	45	0,25	2	10	0,25	11	55
0,5	0	0	0,5	4	20	0,5	2	10
1	3	15	1	3	15	1	2	10
2	0	0	2	3	15	2	2	10
4	0	0	4	0	0	4	1	5
8	1	5	8	1	5	8	1	5
16	0	0	16	1	5	16	0	0
32	0	0	32	0	0	32	0	0
64	0	0	64	0	0	64	0	0
128	0	0	128	1	5	128	0	0
256	0	0	256	0	0	256	1	5
Комментарии: в отношении 30% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении 45% штаммов показатель МПК моксифлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								

Распределение МПК пазуфлоксацина			Распределение МПК левофлоксацина			Распределение МПК моксифлоксацина		
Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов
<i>Streptococcus pneumoniae</i>								
0,0625	0	0	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	2	10	0,125	2	10	0,125	2	10
0,25	6	30	0,25	2	10	0,25	7	35
0,5	6	30	0,5	10	50	0,5	8	40
1	3	15	1	5	25	1	3	15
2	3	15	2	1	5	2	0	0
4	0	0	4	0	0	4	0	0
8	0	0	8	0	0	8	0	0
16	0	0	16	0	0	16	0	0
32	0	0	32	0	0	32	0	0
64	0	0	64	0	0	64	0	0
128	0	0	128	0	0	128	0	0
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 0% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении 15% штаммов показатель МПК моксифлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								
<i>Enterococcus faecalis</i>								
0,0625	0	0	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	0	0	0,125	0	0	0,125	1	5
0,25	0	0	0,25	0	0	0,25	0	0
0,5	0	0	0,5	0	0	0,5	2	10
1	0	0	1	2	10	1	1	5
2	7	35	2	5	25	2	1	5
4	8	40	4	2	10	4	2	10
8	0	0	8	6	30	8	4	20
16	1	5	16	1	5	16	4	20
32	1	5	32	1	5	32	3	15
64	1	5	64	2	10	64	2	10
128	2	10	128	1	5	128	0	0
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 55% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина и моксифлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								

- **Таблица 1 (продолжение).** Распределение значений МПК пазуфлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина
 ● **Table 1 (continuation).** Distribution of MCS values of pazufloxacin, levofloxacin, moxifloxacin

Распределение МПК пазуфлоксацина			Распределение МПК левофлоксацина			Распределение МПК моксифлоксацина		
Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов
<i>Enterococcus faecium</i>								
0,0625	0	0	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	0	0	0,125	0	0	0,125	0	0
0,25	0	0	0,25	0	0	0,25	0	0
0,5	0	0	0,5	0	0	0,5	0	0
1	0	0	1	0	0	1	0	0
2	0	0	2	0	0	2	0	0
4	0	0	4	0	0	4	0	0
8	0	0	8	0	0	8	0	0
16	1	5	16	0	0	16	0	0
32	4	20	32	3	15	32	8	40
64	6	30	64	8	40	64	12	60
128	9	45	128	9	45	128	0	0
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 100% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина и моксифлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								
<i>Escherichia coli</i>								
0,0625	0	0	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	8	40	0,125	8	40	0,125	6	30
0,25	2	10	0,25	2	10	0,25	0	0
0,5	2	10	0,5	0	0	0,5	0	0
1	0	0	1	2	10	1	3	15
2	0	0	2	2	10	2	2	10
4	5	25	4	1	5	4	0	0
8	1	5	8	0	0	8	1	5
16	0	0	16	2	10	16	3	15
32	2	10	32	2	10	32	3	15
64	0	0	64	0	0	64	0	0
128	0	0	128	1	5	128	2	10
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 40% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении 70% штаммов показатель МПК моксифлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								

Распределение МПК пазуфлоксацина			Распределение МПК левофлоксацина			Распределение МПК моксифлоксацина		
Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов
<i>Proteus spp.</i>								
0,0625	0	0	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	0	0	0,125	0	0	0,125	0	0
0,25	0	0	0,25	0	0	0,25	0	0
0,5	3	15	0,5	0	0	0,5	0	0
1	7	35	1	0	0	1	0	0
2	4	20	2	0	0	2	0	0
4	3	15	4	0	0	4	0	0
8	3	15	8	0	0	8	0	0
16	0	0	16	0	0	16	0	0
32	0	0	32	10	50	32	0	0
64	0	0	64	3	15	64	4	20
128	0	0	128	7	35	128	16	80
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 100% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина и моксифлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								
<i>Staphylococcus aureus</i> (суммарно)								
0,0625	0	0	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	3	15	0,125	0	0	0,125	3	15
0,25	10	50	0,25	4	20	0,25	3	15
0,5	4	20	0,5	2	10	0,5	1	5
1	0	0	1	5	25	1	1	5
2	1	5	2	4	20	2	5	25
4	1	5	4	1	5	4	4	20
8	1	5	8	3	15	8	1	5
16	0	0	16	0	0	16	1	5
32	0	0	32	0	0	32	0	0
64	0	0	64	0	0	64	0	0
128	0	0	128	1	5	128	1	5
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 45% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении 70% штаммов показатель МПК моксифлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								

- **Таблица 1 (окончание).** Распределение значений МПК пазуфлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина
 ● **Table 1 (ending).** Distribution of MCS values of pazufloxacin, levofloxacin, moxifloxacin

Распределение МПК пазуфлоксацина			Распределение МПК левофлоксацина			Распределение МПК моксифлоксацина		
Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-чувствительные штаммы)								
0,0625	0	0	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	3	21,4	0,125	0	0	0,125	3	21,4
0,25	10	71,4	0,25	4	28,6	0,25	3	21,4
0,5	1	7,2	0,5	2	14,3	0,5	1	7,1
1	0	0	1	5	35,7	1	1	7,1
2	0	0	2	3	21,4	2	5	35,7
4	0	0	4	0	0	4	1	7,1
8	0	0	8	0	0	8	0	0
16	0	0	16	0	0	16	0	0
32	0	0	32	0	0	32	0	0
64	0	0	64	0	0	64	0	0
128	0	0	128	0	0	128	0	0
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 21,4% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении 57% штаммов показатель МПК моксифлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-резистентные штаммы)								
0,0625	0	0	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	0	0	0,125	0	0	0,125	0	0
0,25	0	0	0,25	0	0	0,25	0	0
0,5	3	50	0,5	0	0	0,5	0	0
1	0	0	1	0	0	1	0	0
2	1	16,7	2	1	16,7	2	0	0
4	1	16,7	4	1	16,7	4	3	50
8	1	16,7	8	3	50	8	1	16,7
16	0	0	16	0	0	16	1	16,7
32	0	0	32	0	0	32	0	0
64	0	0	64	0	0	64	0	0
128	0	0	128	1	16,7	128	1	16,7
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 100% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении 100% штаммов показатель МПК моксифлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								

МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Распределение МПК пазуфлоксацина			Распределение МПК левофлоксацина			Распределение МПК моксифлоксацина		
Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов	Значение МПК мг/л	Количество штаммов	% штаммов
<i>Haemophilus influenzae</i>								
0,0625	19	95	0,0625	17	85	0,0625	12	60
0,125	1	5	0,125	3	15	0,125	6	30
0,25	0	0	0,25	0	0	0,25	2	10
0,5	0	0	0,5	0	0	0,5	0	0
1	0	0	1	0	0	1	0	0
2	0	0	2	0	0	2	0	0
4	0	0	4	0	0	4	0	0
8	0	0	8	0	0	8	0	0
16	0	0	16	0	0	16	0	0
32	0	0	32	0	0	32	0	0
64	0	0	64	0	0	64	0	0
128	0	0	128	0	0	128	0	0
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 15% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении 10% штаммов показатель МПК моксифлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								
<i>Moraxella catarrhalis</i>								
0,0625	2	10	0,0625	0	0	0,0625	0	0
0,125	11	55	0,125	6	30	0,125	12	60
0,25	4	20	0,25	4	20	0,25	4	20
0,5	3	15	0,5	5	25	0,5	2	10
1	0	0	1	2	10	1	2	10
2	0	0	2	2	10	2	0	0
4	0	0	4	1	5	4	0	0
8	0	0	8	0	0	8	0	0
16	0	0	16	0	0	16	0	0
32	0	0	32	0	0	32	0	0
64	0	0	64	0	0	64	0	0
128	0	0	128	0	0	128	0	0
256	0	0	256	0	0	256	0	0
Комментарии: в отношении 15% штаммов показатель МПК левофлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении 10% штаммов показатель МПК моксифлоксацина соответствовал критериям резистентности. В отношении значений МПК пазуфлоксацина оценка в значениях «чувствительный»/«резистентный» не проводилась ввиду отсутствия критериев интерпретации.								

● **Таблица 2.** Сводная таблица процента резистентных штаммов в отношении пазуфлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина в соответствии с критериями чувствительности для левофлоксацина в тех случаях, где отсутствуют критерии оценки значений МПК для пазуфлоксацина и/или моксифлоксацина

● **Table 2.** Summary table of the percentage of resistant strains to pazufloxacin, levofloxacin and moxifloxacin according to the susceptibility criteria for levofloxacin in cases where there are no criteria for assessing MCS values for pazufloxacin and/or moxifloxacin

Исследуемый микроорганизм	% резистентных штаммов		
	Пазуфлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecalis</i>	25%*	55%	65%*
<i>Enterococcus faecium</i>	100%*	100%	100%*
<i>Escherichia coli</i> , исключая продуцентов MBL	40%*	50%	70%*
<i>Proteus spp.</i> , исключая продуцентов MBL	50%*	100%	100%*
<i>Staphylococcus aureus</i> , включая MRSA	15%*	45%	70%
<i>Haemophilus influenzae</i>	5%*	15%	10%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	35%*	70%	20%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , исключая продуцентов MBL	15%*	25%	80%*
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , исключая продуцентов MBL	5%*	30%	45%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0%*	0%	15%

* В соответствии с критериями для левофлоксацина.
МПК – минимальная подавляющая концентрация.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,001$ мг/л, резистентности > 2 мг/л. Все исследуемые штаммы имели промежуточную чувствительность к препарату, их значение МПК было в диапазоне от 0,001 до 2 мг/л.

В отношении моксифлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,5$ мг/л, резистентности $> 0,5$ мг/л. Среди исследуемых штаммов 75% имели уровень значений МПК в диапазоне до 0,5 мг/л, что говорит о высоком уровне чувствительности изолятов к данному препарату. В отношении 15% штаммов показатель МПК составил 1 мг/л.

Enterococcus faecalis. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина и моксифлоксацина не определены пограничные значения показателей МПК. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Среди исследуемых штаммов в отношении препарата пазуфлоксацин по 7 (35%) имели показатели МПК 2 мг/л,

8 (40%) – МПК 4 мг/л, по 1 (5%) штамму – МПК 16, 32 и 64 мг/л соответственно, 2 (10%) – МПК 128 мг/л.

В отношении препарата моксифлоксацин среди исследуемых изолятов показатели МПК 0,125, 1 и 2 мг/л установлены у 1 (10%) штамма соответственно. По 2 (5%) штамма имели значение МПК 0,5, 4 и 64 мг/л соответственно. По 4 (20%) штамма – МПК 8 и 16 мг/л, 3 (15%) штамма – МПК 32 мг/л.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК ≤ 4 мг/л, резистентности > 4 мг/л. 45% исследуемых штаммов имели уровень значений МПК в диапазоне до 4 мг/л, 55% исследуемых штаммов имели уровень значений МПК в диапазоне > 4 мг/л, что свидетельствует о среднем уровне чувствительности изолятов к данному препарату.

Распределение значений МПК антибактериальных препаратов в отношении штаммов *Enterococcus faecium*

Enterococcus faecium. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина и моксифлоксацина не определены пограничные значения показателей МПК. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Среди исследуемых изолятов в отношении препарата пазуфлоксацин значение МПК для 1 (5%) штамма составило 16 мг/л, для 4 (20%) штаммов – МПК 32 мг/л, для 6 (30%) штаммов – МПК 64 мг/л, для 9 (45%) штаммов – 126 мг/л.

Среди исследуемых изолятов в отношении препарата моксифлоксацина 8 (40%) имели МПК 32 мг/л и 12 (60%) – МПК 64 мг/л.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК ≤ 4 мг/л, резистентности > 4 мг/л. 40% исследуемых штаммов имели уровень значений МПК 32 мг/л и 60% штаммов – значение МПК 64 мг/л, что свидетельствует о резистентности к данному препарату у 100% изолятов.

Escherichia coli. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина не определены пограничные значения показателей МПК. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом. Значение МПК для 8 (40%) штаммов составило 0,125 мг/л. При этом для 2 (10%) штаммов, соответственно, значения МПК составили 0,25, 0,5 и 32 мг/л. По 5 (25%) штаммов имели МПК 4 мг/л, 1 (5%) штамм – МПК 8 мг/л.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,5$ мг/л, резистентности > 1 мг/л. Значение МПК $\leq 0,5$ мг/л имели 50% изолятов, среди них у 8 (40%) и 2 (10%) штаммов значение МПК равно 0,125 и 0,25 мг/л соответственно. Значение МПК > 1 мг/л имели 50% изолятов, среди них у 2 (10%) штаммов значение МПК равно 2, 16 и 32 мг/л соответственно, у 1 (5%)

штамма – МПК 4 мг/л. Таким образом, 50% штаммов чувствительны к препарату, 50% резистентны.

В отношении моксифлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,25$ мг/л, резистентности $> 0,25$ мг/л. 6 (30%) штаммов имели значение МПК 0,125 мг/л, что свидетельствует о чувствительности к препарату. 70% исследуемых штаммов оказались резистентны данному препарату, среди них 3 (15%) имели показатель МПК 1, 16, 32 мг/л соответственно, 2 (10%) штамма – МПК 2 и 128 мг/л соответственно, 1 (5%) штамм – МПК 8 мг/л, 3 (15%) штамма – МПК 16 и 32 мг/л соответственно.

Proteus spp. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина не определены пограничные значения показателей МПК. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом. Среди исследуемых изолятов 3 (15%) имели значение МПК 0,5, 4 и 8 мг/л соответственно. У 7 (35%) штаммов – значение МПК 1 мг/л и у 4 (20%) штаммов – МПК 2 мг/л.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,5$ мг/л, резистентности > 1 мг/л. Значение МПК всех исследованных штаммов было > 1 мг/л, что свидетельствует о резистентности к препарату.

В отношении моксифлоксацина критерии не определены. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом. Показатель МПК 64 мг/л отмечен у 4 (20%) исследуемых штаммов, МПК 128 мг/л – у 16 (80%) штаммов.

Staphylococcus aureus. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина не определены пограничные значения показателей МПК. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом. Среди исследуемых метициллин-чувствительных штаммов 3 (21,4%) имели показатель МПК 0,125 мг/л, 10 (71,4%) – МПК 0,25 мг/л, 1 (7,2%) – МПК 0,5 мг/л.

Среди исследуемых метициллин-резистентных штаммов 3 (50%) имели значение МПК 0,5 мг/л, 1 штамм (16,7%) – МПК 2, 4, 8 мг/л соответственно.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,001$ мг/л, резистентности > 1 мг/л. Среди исследуемых метициллин-чувствительных штаммов показатели МПК в диапазоне $\leq 0,001$ мг/л имели 4 (28,6%) и 2 (14,3%). 5 (35,7%) штаммов имели показатель МПК 1 мг/л, что говорит о промежуточной чувствительности. Значение МПК > 1 мг/л отмечено у 3 (21,4%) изолятов. Эти данные свидетельствуют о том, что 78,6% штаммов были чувствительны к тестируемому препарату.

Среди исследуемых метициллин-резистентных штаммов все имели значение МПК > 1 мг/л, среди них у 1 (16,7%) штамма – МПК 2, 4 и 128 мг/л, у 3 (50%) штаммов – МПК 8 мг/л.

В отношении моксифлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,25$ мг/л, резистентности $> 0,25$ мг/л.

Среди исследуемых метициллин-чувствительных штаммов для 3 (21,4%) определены, соответственно, значения МПК 0,125 и 0,25 мг/л, для 1 (7,1%) – МПК 0,5, 1 и 4 мг/л, для 5 (35,7%) – МПК 2 мг/л. Таким образом, 42,8% штаммов были чувствительны к препарату, 57,2% устойчивы.

Среди исследуемых метициллин-резистентных штаммов 100% оказались устойчивы к препарату. У 3 (50%) штаммов – МПК 4 мг/л, у 1 (16,7%) штамма, соответственно, МПК 8, 16 и 128 мг/л.

Haemophilus influenzae. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина не определены пограничные значения показателей МПК. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом. Показатель МПК 0,0625 мг/л имели 19 (95%) исследуемых штаммов, что позволяет предположить возможность практического применения данного препарата. При этом для 1 (5%) штамма значение МПК составило 0,125 мг/л.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,06$ мг/л, резистентности $> 0,06$ мг/л. Для подавляющего числа изолятов получены достижимые значения показателей МПК. Лишь 15% штаммов демонстрировали значение показателей МПК 0,125 мг/л.

В отношении моксифлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,125$ мг/л, резистентности $> 0,125$ мг/л. Среди исследуемых изолятов 90% оказались чувствительны к препарату, их диапазон значений МПК составил $\leq 0,125$ мг/л. Лишь 10% штаммов проявили устойчивость – МПК 0,25 мг/л.

Moraxella catarrhalis. Результаты и критерии

Согласно российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02, в отношении пазуфлоксацина не определены пограничные значения. Достижимость в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность их применения в клинической практике определяются клиническим фармакологом и лечащим врачом. Среди исследуемых изолятов 2 (10%) имели значение МПК 0,0625 мг/л, 11 (55%) – МПК 0,125 мг/л, 4 (20%) – МПК 0,25 мг/л, 3 (15%) – МПК 0,5 мг/л.

В отношении левофлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,125$ мг/л, резистентности $> 0,125$ мг/л. 30% исследуемых штаммов были чувствительны к препарату и имели уровень значений МПК 0,125 мг/л. При этом 4 (20%) штамма продемонстрировали показатель МПК 0,25 мг/л, 5 (25%) штаммов – МПК 0,5 мг/л, 2 (10%) штамма – МПК 1 и 2 мг/л соответственно, 1 (5%) штамм – МПК 4 мг/л.

В отношении моксифлоксацина критериями чувствительности являются МПК $\leq 0,25$ мг/л, резистентности $> 0,25$ мг/л. Среди исследуемых изолятов 80% оказались чувствительны к препарату, их диапазон значений МПК был $\leq 0,25$ мг/л. 2 (10%) штамма, соответственно, имели значение МПК 0,5 и 1 мг/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду отсутствия критериев оценки показателей МПК пазуфлоксацина в отношении исследуемых изолятов, оценить полученные результаты с точностью не представляется возможным. Тем не менее стоит отметить, что у 85% штаммов *Pseudomonas aeruginosa pneumoniae* значение МПК составило до 0,5 мг/л включительно, у 80% штаммов *Klebsiella pneumoniae* показатель МПК был равен до 0,25 мг/л включительно, у 70% *Streptococcus pneumoniae* значение МПК составило до 0,5 мг/л включительно, у 75% штаммов *Enterococcus faecalis* значение МПК составило до 4 мг/л включительно, у 60% *Escherichia coli* значение МПК составило до 0,5 мг/л включительно, у всех метициллин-чувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* значение МПК составило до 0,5 мг/л включительно, у 95% штаммов *Haemophilus influenzae* показатель МПК был равен 0,0625 мг/л и у 5% – МПК 0,125 мг/л, у всех исследованных штаммов *Moraxella catarrhalis* МПК составило до 0,5 мг/л включительно. Эти данные позволяют предположить высокий уровень эффективности препарата при клиническом применении.

При оценке значений МПК левофлоксацина в отношении ряда исследуемых изолятов высокий уровень чувствительности продемонстрировали: 75% штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, 78,6% метициллин-чувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*, 85% штаммов *Haemophilus influenzae*. Промежуточная чувствительность была выявлена у 100% штаммов *Streptococcus pneumoniae*.

Высокий уровень резистентности был отмечен у 45% штаммов *Klebsiella pneumoniae*, 55% штаммов

Enterococcus faecalis, 100% штаммов *Enterococcus faecium*, 100% штаммов *Proteus spp.*, все метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, 70% штаммов *Moraxella catarrhalis*. Равное количество чувствительных и резистентных штаммов выявлено у *Escherichia coli*.

Ввиду отсутствия критериев оценки значений МПК моксифлоксацина в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Proteus spp.*, оценить полученные результаты с точностью не представляется возможным. Однако стоит отметить, что большинство штаммов данных микроорганизмов проявляли чувствительность при высоких показателях МПК препарата.

Касаемо изолятов, в отношении которых были установлены критерии оценки показателей МПК моксифлоксацина, высокий уровень чувствительности продемонстрировали: 75% штаммов *Streptococcus pneumoniae*, 90% штаммов *Haemophilus influenzae*, 80% штаммов *Moraxella catarrhalis*, 45% штаммов *Klebsiella pneumoniae*. При этом высокий уровень резистентности отмечался у 70% штаммов *Escherichia coli*, 57,2% метициллин-чувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*, все метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенного исследования зафиксированы значения МПК пазуфлоксацина, позволяющие предположить высокий уровень эффективности при клиническом применении. В отношении ряда исследованных культур продемонстрирована чувствительность к низким значениям пазуфлоксацина при отсутствии чувствительности к другим препаратам группы фторхинолонов, что, в свою очередь, подтверждает имеющиеся данные об отсутствии перекрестной резистентности с препаратами данной группы.



Поступила / Received 25.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025

Принята в печать / Accepted 12.04.2025

Список литературы / References

1. Naghavi M. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. *Lancet*. 2024;404(10459):1199–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1).
2. Козлов РС, Голуб АВ. Респираторные фторхинолоны в амбулаторной клинической практике. *Медицинский совет*. 2015;(11):114–119. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/301>. Kozlov RS, Golub AV. Respiratory fluoroquinolones in outpatient clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(11):114–119. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/301>.
3. Яковлев СВ. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций. *РМЖ*. 2003;11(8):434. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Mesto_ftorhinolonov_v_lechenii_bakterialnyh_infekciy. Yakovlev SV. The place of fluoroquinolones in the treatment of bacterial infections. *RMJ*. 2003;11(8):434. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Mesto_ftorhinolonov_v_lechenii_bakterialnyh_infekciy.
4. Антибиотики группы фторхинолонов. Историческая справка. *Участковый терапевт*. 2016;(6):11. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/cb0/cb0724b0f6affc499ff0097f6a84e79.pdf>. Antibiotics of the fluoroquinolone group. Historical background. *The District Therapist*. 2016;(6):11. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/cb0/cb0724b0f6affc499ff0097f6a84e79.pdf>.
5. Ушкалова ЕА, Зырянов СК. Эффективность фторхинолонов при остром синусите, обострении хронического бронхита и неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):25–30. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/1/cmac-2017-t19-n1-p025/cmac-2017-t19-n1-p025.pdf>. Ushkalova EA, Zyryanov SK. Fluoroquinolones efficacy in acute sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis and uncomplicated urinary tract infections. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2017;19(1):25–30. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/1/cmac-2017-t19-n1-p025/cmac-2017-t19-n1-p025.pdf>.
6. Лазарева НБ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ, Савинцева ДД. Фторхинолоны: вопросы эффективности и безопасности применения в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология*. 2019;(2):58–68. Режим доступа: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=1&issueid=466&artid=5766>. Lazareva NB, Rebrova EV, Ryazanova AY, Savintseva DD. Fluoroquinolones: Issues of Efficacy and Safety in Pulmonary Practice. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2019;(2):58–68. (In Russ.) Available at: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=1&issueid=466&artid=5766>.
7. Новиков ВЕ. Фармакология хинолонов и фторхинолонов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2008;6(3):57–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakologiya-hinolonov-i-ftorhinolonov>. Novikov VE. Pharmacology of quinolones and fluoroquinolones. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2008;6(3):57–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakologiya-hinolonov-i-ftorhinolonov>.
8. Vardakas KZ, Simpos II, Grammatikos A. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis

- of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2009;179(12):1269–1277. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080358>.
9. Сидоренко СВ. Фторхинолоны: свойства и клиническое применение. *Трудный пациент*. 2011;(5):21–26. (In Russ.) Available at: https://web.archive.org/web/20130522045812/http://www.t-pacient.ru/archive/tp5-11/tp5-11_764.html.
 10. Яковлев ВП. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов. *Consilium Medicum*. 2012;14(4):8–14. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/785/7854fcfc8887ca6c0b1c9d7cf92da458.pdf>.
Yakovlev VP. Antibacterial drugs of the fluoroquinolone group. *Consilium Medicum*. 2012;14(4):8–14. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/785/7854fcfc8887ca6c0b1c9d7cf92da458.pdf>.
 11. Зайцев АА, Синопальников АИ. «Респираторные» фторхинолоны в терапии инфекций дыхательных путей. *ПМЖ*. 2010;(30):1883. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Respiratornye_ftorhinolony_v_terapii_infekcii_dyhatelnykh_putey.
Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. "Respiratory" fluoroquinolones in the treatment of respiratory tract infections. *PMJ*. 2010;(30):1883. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Respiratornye_ftorhinolony_v_terapii_infekcii_dyhatelnykh_putey.
 12. Гомон ЮМ, Колбин АС, Арепьева МА, Каляпин АА, Балыкина ЮЕ, Курьев АА и др. Потребление антибактериальных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(4):395–400. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2023.4.395-400>.
Gomon YM, Kolbin AS, Arepyeva MA, Kalyapin AA, Balykina YE, Kurylev AA. Antimicrobial drug consumption in the Russian Federation (2008–2022): pharmacoepidemiological study. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2023;25(4):395–400. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2023.4.395-400>.
 13. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A. Consumption of quinolones in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(2):37–44. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab176>.
 14. Захаренков ИА, Рачина СА, Козлов РС, Белькова ЮА. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220–225. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.220-225>.
Zakharenkov IA, Rachina SA, Kozlov RS, Belkova YA. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2022;24(3):220–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.220-225>.
 15. Голуб АВ, Плешков ВГ, Привольнев ВВ. Фторхинолоны в амбулаторной хирургической практике: кому? когда? как? *Амбулаторная хирургия*. 2016;(1-2):19–24. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/33/34>.
Golub AV, Pleshkov VG, Privolnev VV. Fluoroquinolones in ambulatory surgical practice: whom, when, how? *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2016;(1-2):19–24. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/33/34>.
 16. Синопальников АИ. Моксифлоксацин в лечении внебольничной пневмонии у взрослых: что нового? *Медицинский совет*. 2014;(16):36–43. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/760>.
Sinopalnikov AI. Moxifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: what's new? *Meditinskiy Sovet*. 2014;(16):36–43. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/760>.
 17. Скленова ЕЮ, Азизов ИС, Шек ЕА, Эйдельштейн МВ, Козлов РС, Дехнич АВ. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(3):164–171. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.3.164-171>.
Skleenova EY, Azyzov IS, Shek EA, Edelstein MV, Kozlov RS, Dekhnych AV. *Pseudomonas aeruginosa*: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2018;20(3):164–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.3.164-171>.
 18. Белобородов ВБ, Голощапов ОВ, Гусаров ВГ, Дехнич АВ, Замятин МН, Зубарева НА и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>.
Beloborodov VB, Goloschapov OV, Gusarov VG, Dekhnych AV, Zamyatin MN, Zubareva NA. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(2):84–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>.
 19. Mareş C, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Muţescu R, Bulai CA. Update on Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance-A Retrospective Study in Females in Conjunction with Clinical Data. *Life*. 2024;14(1):106. <https://doi.org/10.3390/life14010106>.
 20. Shi Z, Zhang J, Tian L. A Comprehensive Overview of the Antibiotics Approved in the Last Two Decades: Retrospects and Prospects. *Molecules*. 2023;28(4):1762. <https://doi.org/10.3390/molecules28041762>.
 21. Minami S, Hattori R, Matsuda A. Pharmacological properties and expected clinical role of an injectable new quinolone antibiotic, pazufloxacin mesilate. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2003;122(2):161–178. <https://doi.org/10.1254/fpj.122.161>.
 22. Fukuda H, Kawamura Y. Drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drug and pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibacterial agent for intravenous use: convulsions in mice after intravenous or intracerebroventricular administration. *Jpn J Antibiot*. 2002;55(3):270–280. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12199111>.
 23. Kodama Y, Hori S, Tominaga S, Ohwada A, Yoshimi K, Sekiya M et al. [Evaluation of clinical effectiveness of Pazufloxacin Mesilate in acute exacerbation of chronic respiratory diseases]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008;46(10):781–787. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19044026>.
 24. Kumazawa J, Matsumoto T, Tsukamoto T, Hirose T, Ohishi Y, Kawabe K et al. A comparative study of pazufloxacin mesilate (T-3762) and ceftazidime (CAZ) in the treatment of complicated urinary tract infections. *Nis J Urol*. 2000;62(8):472–500. Available at: https://www.researchgate.net/publication/290544221_A_comparative_study_of_pazufloxacin_mesilate_T-3762_and_ceftazidime_CAZ_in_the_treatment_of_complicated_urinary_tract_infections.
 25. Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2019;17(1):3–10. <https://doi.org/10.2174/1871525717666190402121958>.
 26. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf*. 2019;42(4):529–538. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0751-2>.

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:

Кондратенко Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая 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

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.galievaa@samsmu.ru

Information about the authors:

Olga V. Kondratenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.kondratenko@samsmu.ru

Regina R. Galieva, Specialist of the Laboratory of Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; r.r.galievaa@samsmu.ru

Роль экзогенного сурфактанта в лечении респираторных вирусных инфекций

С.Ю. Чикина, <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>, chikina_s_yu@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Легочный сурфактант представляет собой сложное вещество с высокой поверхностной активностью, которое предотвращает коллапс альвеол в конце выдоха, стабилизируя объем легких и газообмен. С этим свойством связаны попытки использовать препараты сурфактанта в клинической практике лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) взрослых и при тяжелых вирусных и бактериальных пневмониях. В данном обзоре литературы рассматриваются теоретические и практические аспекты применения сурфактанта у взрослых. В отдельных публикациях показано, что введение экзогенного сурфактанта в дыхательные пути позволяет повлиять на летальность пациентов с ОРДС, сократить сроки искусственной вентиляции легких и пребывания в стационаре. Большинство исследований относятся к ОРДС, связанному с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, однако отдельные исследования рассматривают тяжелую пневмонию на фоне инфекции гриппа, респираторно-синцитиального вируса, а также вопросы улучшения доставки лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков, в легочную ткань при инфекционной пневмонии. Опубликованные в настоящее время данные не позволяют четко определить место экзогенного сурфактанта в лечении этих заболеваний и состояний. Требуются дальнейшие клинические исследования эффективности экзогенного сурфактанта при тяжелых поражениях легочной ткани.

Ключевые слова: сурфактант, тауректант, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, газообмен, альвеолы, пневмония, антибиотики, вирус гриппа, COVID-19

Для цитирования: Чикина СЮ. Роль экзогенного сурфактанта в лечении респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2025;19(9):169–172. <https://doi.org/10.21518/ms2025-115>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of exogenous surfactant in the treatment of respiratory viral infections

Svetlana Yu. Chikina, <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>, chikina_s_yu@staff.sechenov.ru

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

Abstract

Pulmonary surfactant is a complex substance with high surface activity that prevents alveoli collapse at the end of expiration and, therefore, stabilizes the lung volume and the gas exchange. These properties of surfactant opened the way for its investigation in the respiratory distress syndrome of newborn and the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults including patients with severe virus-associated and bacterial pneumonias. This paper is a review of published laboratory data and clinical findings on the efficacy of surfactant in adults. Several authors demonstrated that exogenous surfactant could improve mortality in patients with ARDS, reduce the need in mechanical ventilation and a length of hospitalization in general. Most clinical trials of surfactant were related to the novel coronavirus infection COVID-19, but several papers included patient with severe pneumonia associated with influenza or respiratory syncytial virus. Moreover, surfactant could be useful for better delivery of pharmacological agents, including antibiotics, in the distal airways and the lung tissue in patients with bacterial pneumonia. Unfortunately, current findings are scarce to certainly detecting a role of exogenous surfactant in the management of such patients. Further studies of clinical efficacy of exogenous surfactant in severe lung injury are required.

Keywords: surfactant, tauractant, acute respiratory distress syndrome, gas exchange, alveoli, pneumonia, antibiotic, COVID-19, influenza

For citation: Chikina SYu. The role of exogenous surfactant in the treatment of respiratory viral infections. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(9):169–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-115>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Легочный сурфактант представляет собой сложное вещество с высокой поверхностной активностью, которое вырабатывается преимущественно альвеолоцитами 2-го типа и состоит на 90% из липидов и на 10% из

белков. Сурфактантные протеины Sp-A, Sp-B, Sp-C и Sp-D являются хорошо растворимыми, гидрофильными пептидами. Сурфактант выстилает внутреннюю поверхность альвеол, предотвращая их коллапс в конце выдоха, стабилизируя объем легких и газообмен. Помимо своей роли в поддержании механики дыхания, сурфактант обладает

и другими качествами: антиоксидантной активностью, способностью стимулировать мукоцилиарный (альвеолярный) клиренс, иммуномодулирующими свойствами [1]. Благодаря протеинам SP-A и SP-D и фосфолипидам, которые непосредственно связываются с вирусными частицами и бактериальными клетками, сурфактант препятствует их адгезии к эпителию дыхательных путей и стимулирует их элиминацию со слизистой оболочки респираторного тракта [2]. Таким образом, легочный сурфактант является первой линией иммунной защиты против респираторной инфекции, в основном против вирусов гриппа типа А, респираторно-синцитиального вируса (РСВ), коронавируса. С другой стороны, респираторные вирусы могут нарушать синтез, секрецию и утилизацию легочного сурфактанта, т. к. альвеолярный эпителий является главным местом репликации респираторных вирусов в дистальных отделах дыхательных путей [3]. Нарушение структуры легочного сурфактанта способствует прогрессированию индуцированного вирусами воспаления [2], в частности, повышает продукцию некоторых провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, интерлейкины) [4]. Нарушение функции легочного сурфактанта также повышает поверхностное натяжение в альвеолах, приводя к их коллапсу. Клинически это проявляется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При этом в легочной ткани развивается выраженный воспалительный процесс и отек, что значительно снижает газообмен, вызывает гипоксемию и острую дыхательную недостаточность с необходимостью искусственной вентиляции легких (ИВЛ). ОРДС сопровождается высокой летальностью [5].

Лекарственные препараты экзогенного сурфактанта изначально стали использовать в лечении респираторного дистресс-синдрома и бронхолегочной дисплазии у новорожденных, у которых такая терапия достоверно снижала летальность от дыхательной недостаточности и сокращала потребность в ИВЛ, при этом не вызывая серьезных побочных эффектов [6]. В то же время эффективность экзогенного сурфактанта в сходных клинических ситуациях у взрослых далеко не так однозначна.

В данном обзоре литературы рассматриваются теоретические и практические аспекты применения препаратов сурфактанта у взрослых.

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Предполагается, что препараты сурфактанта должны восполнить дефицит сурфактанта в альвеолах, связанный с острым повреждением легких, и устранить ателектазы легочной ткани, повысив за этот счет оксигенацию. В 2012 г. опубликован систематический обзор и мета-анализ 9 клинических исследований эффективности препаратов сурфактанта при ОРДС с участием 2574 пациентов [6]. Исследователи показали, что экзогенный сурфактант достоверно улучшал оксигенацию в первые 24 ч от начала терапии, но не влиял на летальность таких пациентов в течение 28–30 дней. В то же время при продолжении терапии до 120 ч положительное влияние на газообмен утрачивалось, что, вероятно, было связано

с естественной инактивацией экзогенного сурфактанта в организме пациентов.

Авторы систематического обзора библиотеки Cochrane также не смогли прийти к окончательному выводу об эффективности либо неэффективности препаратов сурфактанта при ОРДС взрослых [7]. В обзор включены 9 клинических исследований с участием в общей сложности 1340 взрослых пациентов с ОРДС. Препараты сурфактанта снижали общую летальность как в ранние сроки (отношение рисков (ОР) 1,08; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–1,29), так и в отдаленном периоде (ОР 1,28; 95% ДИ 1,01–1,61), сокращали продолжительность ИВЛ (средняя разница 2,50 дня, 95% ДИ -4,95– -0,05), однако в связи с малым числом исследований и их методологической неоднородностью качество доказательств оказалось очень низким. Вероятно, это связано с тем, что ОРДС взрослых является гетерогенным состоянием с разной степенью воспаления и ремоделирования легочной ткани при разной этиологии этого синдрома. Другая причина заключается в методах введения препаратов сурфактанта в дыхательные пути. Сурфактант вводился эндотрахеально в виде эмульсии или ингаляционно в виде аэрозоля. Эффективность ингаляции аэрозоля сурфактанта при ОРДС низка, поскольку в силу патофизиологических нарушений сурфактант при таком способе доставки не достигает дистальных отделов дыхательных путей и альвеол. Более целесообразным авторы считают интратрахеальное введение препарата, хотя и в этом случае сурфактант распределяется в разных отделах легких неравномерно с меньшей концентрацией в зонах наибольших повреждений. При эндобронхиальном введении в исследованиях на животных сурфактант значительно лучше распределялся в легочной ткани и в большей степени снижал воспаление [6].

ПНЕВМОНИЯ

Способность сурфактанта подавлять активность провоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов и адгезивных молекул и снижать уровень воспаления в легочной ткани [4] привела к попыткам использовать препараты сурфактанта в качестве дополнительной терапии при пневмонии. Помимо этого, в нескольких экспериментальных исследованиях на моделях пневмонии, вызванной различными грамотрицательными возбудителями (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*), у животных показано, что одновременное ингаляционное введение препаратов сурфактанта и антибиотиков (амикацина [8], тобрамицина [9], полимиксина В [10]) повышало депонирование антибактериальных препаратов в дистальных отделах дыхательных путей, ускоряло элиминацию возбудителя из респираторного тракта, снижало воспалительное повреждение легочной ткани, при этом отсутствовало значимое лекарственное взаимодействие сурфактанта с антибиотиком. Однако авторы отмечали, что полученные результаты не могут быть экстраполированы на все доступные препараты сурфактанта (а их синтезировано в мире около десяти), т. к. все они имеют разный состав и разное соотношение фосфолипидов и сурфактантных протеинов [8].

РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Другая серьезная проблема респираторной медицины связана с РСВ. РСВ вызывает тяжелые поражения легких у детей первых лет жизни, у пожилых лиц и у иммунокомпрометированных пациентов, повышая риск летального исхода. С инфекцией РСВ связаны тяжелые обострения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [11].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях показана противовирусная эффективность ингаляционного введения препаратов сурфактанта против респираторно-синцитиального вируса и вируса гриппа А (H1N1). В исследованиях на животных фосфолипиды сурфактанта снижали цитотоксический эффект РСВ и уменьшали продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкины ИЛ-6, ИЛ-8) при инфекции РСВ, а также подавляли репликацию вируса в эпителиальных клетках дыхательных путей [12]. Аналогичным образом, фосфолипиды сурфактанта влияли на вирус гриппа А и вызываемое им воспаление в легочной ткани [11]. Сурфактантные фосфолипиды связываются с вирусной клеткой вируса гриппа А и препятствуют ее прикреплению к поверхности эпителия в респираторном тракте, при этом уменьшается трансмиссия вируса [13, 14]. Сурфактантный протеин SP-D тоже обладает способностью связываться с вирусом гриппа А, агрегируя вирусные частицы и уменьшая вирусную нагрузку в легочной ткани. В то же время в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что не все штаммы вируса гриппа А чувствительны к протеину SP-D. В основном этим отличаются сезонные штаммы вируса гриппа А, для которых характерно более легкое течение болезни, тогда как штаммы, резистентные к протеину SP-D, вызывают более тяжелые формы заболевания. Исследователи полагают, что эти различия в клиническом течении гриппа могут объясняться именно агрегирующим воздействием сурфактантного протеина SP-D на чувствительные к нему вирусные частицы, хотя эта гипотеза нуждается в дальнейшем подтверждении [15]. В другом лабораторном исследовании с моделью гриппа у морских свинок доказана более высокая выработка секреторного иммуноглобулина IgA через 3 нед. после противогриппозной вакцинации в сочетании с интраназальным введением сурфактантных фосфолипидов [16]. В исследовании B.W. Donovan et al. нано-эмульсия сурфактанта при интраназальном введении мышам обеспечивала их выживание на фоне пневмонии, индуцированной вирусом гриппа [17]. К сожалению, до 2019 г. публикации о клинических исследованиях экзогенного сурфактанта при тяжелых вирусных инфекциях у человека отсутствуют. Опубликовано единственное клиническое наблюдение благоприятного исхода тяжелой пневмонии, связанной с инфекцией гриппа А (H1N1) 2009 г., у ребенка 7 лет с ОРДС, при котором эндобронхиальное введение препарата сурфактанта позволило избежать применения экстракорпоральной мембранной оксигенации [18].

Начало XXI в. ознаменовалось в мире несколькими крупными вспышками респираторных вирусных инфекций: эпидемия птичьего гриппа А (H5N1) в 2003 г. и А (H7N9)

в 2013 г., пандемия свиного гриппа А (H1N1) в 2009 г., вспышки коронавирусной инфекции SARS (2002 г.), MERS (2012 г.) и, наконец, пандемия нового коронавируса SARS-CoV-2 (2019 г.). Все эти вирусы вызывали тяжелое поражение легких с развитием вирусной пневмонии, нередко осложнявшейся ОРДС у пациентов разных возрастных групп, включая молодых людей. Эти события значительно повысили интерес исследователей к сурфактанту, не только в рамках борьбы с ОРДС, но и как к способу доставки в легочную ткань других лекарственных препаратов, поскольку благодаря своим физико-химическим свойствам сурфактант легко диффундирует в легочную ткань и способствует улучшению газообмена, а в предыдущих исследованиях на моделях пневмонии была показана его положительная роль в доставке антибиотиков в легкие [8–10].

Лекарственные препараты сурфактанта широко изучались в лечении пациентов с тяжелой COVID-19, хотя никто из исследователей не доказал нарушение структуры или функции эндогенного сурфактанта при ОРДС, связанном с этой инфекцией. Тем не менее, заместительная терапия экзогенным сурфактантом нередко приводила к положительным результатам. Единственный препарат легочного сурфактанта, разрешенный к применению в клинической практике у взрослых, – это лекарственное средство «Сурфактант БЛ» (МНН Таурактант), производство ООО Биосурф (Россия). При COVID-19 Сурфактант БЛ вводился ингаляционно и эндобронхиально. В исследовании S. Piva et al. пациенты с ОРДС, связанным с COVID-19, получали препарат сурфактанта через бронхоскоп порционно во все доли обоих легких [19], при этом авторы сообщили о снижении летальности в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и 28-дневной летальности, сокращении сроков проведения ИВЛ и улучшении оксигенации в течение нескольких дней после введения сурфактанта, хотя все эти различия по сравнению с контрольной группой не достигли статистической достоверности. Однако данное исследование было ретроспективным и включало всего 7 пациентов в группе сурфактанта и 14 пациентов в контрольной группе.

С.Н. Авдеев и др. в проспективном исследовании использовали препарат сурфактанта российского производства Сурфактант БЛ (МНН Таурактант) ингаляционно у пациентов с COVID-19 и ОРДС, которые имели менее тяжелое, чем в предшествующих публикациях, состояние и находились на неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) [20]. Через 5 дней терапии у пациентов, получавших таурактант, достоверно улучшилась оксигенация, снизилась вероятность перевода в ОИТ и ИВЛ, сократилось время использования НИВЛ и общая длительность пребывания в стационаре, хотя летальность в группах сурфактанта и контроля была сходной. Таким образом, вероятно, что выбор способа доставки сурфактанта должен учитывать тяжесть поражения легочной ткани и степень дыхательной недостаточности.

Результаты использования препаратов сурфактанта при COVID-19 суммированы в систематическом обзоре с метаанализом М. Mylavaguru et al. [21]. Авторы проанализировали 4 клинических исследования с общей численностью 126 пациентов с ОРДС на фоне COVID-19. Терапия

сурфактантом приводила к снижению летальности в течение 28 дней (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,23–1,20; $p = 0,13$) и сокращению длительности стационарного лечения на 5,69 дня (95% ДИ -7,06– -4,30; $p < 0,00001$) по сравнению с пациентами, не получавшими сурфактант.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препараты сурфактанта обладают высоким потенциалом клинической эффективности и безопасности при эндобронхиальном, интратрахеальном и ингаляционном введении. Основные функции экзогенного сурфактанта заключаются в поддержании стабильных легочных объемов, противодействии коллапсу альвеол, улучшении газообмена и противовоспалительных свойствах. Комбинация препаратов сурфактанта с другими

лекарственными препаратами, прежде всего с антибиотиками, может улучшить их доставку к очагу инфекции в легочной ткани и способствовать элиминации возбудителя из дыхательных путей. В России только Сурфактант БЛ (Таурактант, производства ООО Биосурф) зарегистрирован для применения у взрослых пациентов по соответствующим показаниям. В настоящее время информация, подтверждающая клинические эффекты препаратов сурфактанта у пациентов с ОРДС, вирусными и бактериальными пневмониями, недостаточная, поэтому требуются новые хорошо спланированные клинические исследования для уточнения показаний к применению сурфактанта в условиях реальной клинической практики.



Поступила / Received 01.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2025

Принята в печать / Accepted 20.03.2025

Список литературы / References

- Frerking I, Günther A, Seeger W, Pison U. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1699–1717. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1121-5>.
- Ji J, Sun L, Luo Z, Zhang Y, Xianzheng W, Liao Y et al. Potential Therapeutic Applications of Pulmonary Surfactant Lipids in the Host Defence Against Respiratory Viral Infections. *Front Immunol*. 2021;12:730022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.730022>.
- Woods PS, Doolittle LM, Rosas LE, Joseph LM, Calomeni EP, Davis IC. Lethal H1N1 Influenza A Virus Infection Alters the Murine Alveolar Type II Cell Surfactant Lipidome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;311(6):L1160–L9. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00339.2016>.
- Han S, Mallampalli RK. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):765–774. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-507FR>.
- Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*. 2022;400(10358):1157–1170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01439-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01439-8).
- Meng H, Sun Y, Lu J, Fu S, Meng Z, Scott M, Li Q. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):849–856. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.11.006>.
- Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD004477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004477.pub3>.
- Birkun AA, Kubyshkin AV, Novikov NY, Krivorutchenko YL, Fedosov MI, Postnikova ON, Snitser AA. Joint Intratracheal Surfactant-Antibacterial Therapy in Experimental Pseudomonas-Induced Pneumonia. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(4):299–307. <https://doi.org/10.1089/jamp.2014.1161>.
- van't Veen A, Mouton JW, Gommers D, Lachmann B. Pulmonary surfactant as vehicle for intratracheally instilled tobramycin in mice infected with Klebsiella pneumoniae. *Br J Pharmacol*. 1996;119(6):1145–1148. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb16016.x>.
- Stichtenoth G, Linderholm B, Björkman MH, Walter G, Curstedt T, Herting E. Prophylactic intratracheal polymyxin B/surfactant prevents bacterial growth in neonatal Escherichia coli pneumonia of rabbits. *Pediatr Res*. 2010;67(4):369–374. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181d026f6>.
- Numata M, Voelker DR. Anti-inflammatory and anti-viral actions of anionic pulmonary surfactant phospholipids. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022;1867(6):159139. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159139>.
- Numata M, Nagashima Y, Moore ML, Berry KZ, Chan M, Kandasamy P et al. Phosphatidylglycerol provides short-term prophylaxis against respiratory syncytial virus infection. *J Lipid Res*. 2013;54(8):2133–2143. <https://doi.org/10.1194/jlr.M037077>.
- Hsieh IN, De Luna X, White MR, Hartshorn KL. The Role and Molecular Mechanism of Action of Surfactant Protein D in Innate Host Defense Against Influenza A Virus. *Front Immunol*. 2018;9:1368. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01368>.
- Numata M, Mitchell JR, Tipper JL, Brand JD, Trombley JE, Nagashima Y et al. Pulmonary surfactant lipids inhibit infections with the pandemic H1N1 influenza virus in several animal models. *J Biol Chem*. 2020;295(6):1704–1715. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.012053>.
- Hillaire ML, Haagsman HP, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, van Eijk M. Pulmonary surfactant protein D in first-line innate defence against influenza A virus infections. *J Innate Immun*. 2013;5(3):197–208. <https://doi.org/10.1159/000346374>.
- Nishino M, Mizuno D, Kimoto T, Shinahara W, Fukuta A, Takei T et al. Influenza vaccine with Surfacten, a modified pulmonary surfactant, induces systemic and mucosal immune responses without side effects in minipigs. *Vaccine*. 2009;27(41):5620–5627. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.024>.
- Donovan BW, Reuter JD, Cao Z, Myc A, Johnson KJ, Baker JR Jr. Prevention of murine influenza A virus pneumonia by surfactant nano-emulsions. *Antivir Chem Chemother*. 2000;11(1):41–49. <https://doi.org/10.1177/095632020001100104>.
- Busani S, Girardis M, Biagioni E, Pasetto A, Sambri V. Surfactant therapy and intravenous zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(10):1334. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.182.10.1334>.
- 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>.
- 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>.
- Mylavarapu M, Dondapati VVK, Dadana S, Sharma DD, Bollu B. Effect of Surfactant Therapy on Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With ARDS: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(3):e56238. <https://doi.org/10.7759/cureus.56238>.

Информация об авторе:

Чикина Светлана Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Институт 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; chikina_s_yu@staff.sechenov.ru

Information about the author:

Svetlana Yu. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chikina_s_yu@staff.sechenov.ru

Современная фитотерапия при кашле у детей

Ю.Л. Мизерницкий^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Н.Л. Доровская³, <https://orcid.org/0000-0003-0693-6275>, nelli-k@mail.ru

И.М. Мельникова³, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

В.А. Павленко³, <https://orcid.org/0000-0002-2335-2880>, grvasilisa@mail.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении острой и хронической респираторной патологии, сопровождающейся кашлем, разработка алгоритмов выбора оптимальной терапевтической стратегии представляет одну из актуальных проблем клинической педиатрии. В последние годы наблюдается растущий интерес к фитотерапии как дополнению к традиционным методам лечения респираторных заболеваний. Это связано не только с безопасностью растительных препаратов, но и с их способностью оказывать комплексное воздействие на организм, что особенно важно в педиатрической практике. В этом контексте фитотерапия представляет собой перспективное направление. Особое внимание уделяется фитопрепаратам на основе экстракта плюща обыкновенного (*Hedera helix*), в состав которых входят различные биологически активные компоненты, обеспечивающие комплексное и разнонаправленное действие. Современные данные подтверждают целесообразность включения препаратов на основе экстракта плюща в комплексную терапию респираторных инфекций у детей, что обусловлено их высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Препараты на основе плюща применяются как отхаркивающее средство при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, обладая доказанными эффектами, такими как секретолитическое, муколитическое, бронхоспазмолитическое и противовоспалительное действия. Фитопрепараты на основе экстракта плюща могут быть использованы в различных формах: сироп, капли, что позволяет выбрать наиболее удобный и приемлемый вариант для детей разного возраста. Таким образом, перспективные результаты и детальное изучение эффектов растительных лекарственных препаратов на основе экстрактов плюща служат основой для их рекомендации в качестве части комплексной терапии кашля у детей.

Ключевые слова: дети, кашель, терапия, растительные препараты, препараты плюща

Для цитирования: Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ, Мельникова ИМ, Павленко ВА. Современная фитотерапия при кашле у детей. *Медицинский совет*. 2025;19(9):174–180. <https://doi.org/10.21518/ms2025-134>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern herbal medicine for cough in children

Yury L. Mizernitskiy^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Nelly L. Dorovskaya³, <https://orcid.org/0000-0003-0693-6275>, nelli-k@mail.ru

Irina M. Melnikova³, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

Vasilisa A. Pavlenko³, <https://orcid.org/0000-0002-2335-2880>, grvasilisa@mail.ru

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Despite significant advances in the diagnosis and treatment of acute and chronic respiratory pathology accompanied by cough, the development of algorithms for choosing the optimal therapeutic strategy is one of the pressing problems of clinical pediatrics. In recent years, there has been a growing interest in herbal medicine as a supplement to traditional methods of treating respiratory diseases. This is due not only to the safety of herbal preparations, but also to their ability to have a complex effect on the body, which is especially important in pediatric practice. In this context, phytotherapy is a promising direction. Particular attention is paid to herbal preparations based on ivy extract (*Hedera helix*), which contain various biologically active components that provide a complex and multidirectional effect. Modern data confirm the advisability of including ivy extract-based drugs in the complex therapy of respiratory infections in children, due to their high efficiency and favorable safety profile. Ivy-based preparations are used as an expectorant in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract, possessing proven effects such as secretolytic, mucolytic, bronchospasmolytic and anti-inflammatory action. Herbal preparations based on ivy extract can be used in various forms – syrup, drops, which allows you to choose the most convenient and acceptable option for children of different ages. Thus, promising results and detailed study of the effects of herbal medicines based on ivy extracts serve as a basis for their recommendation as part of the complex therapy of cough in children.

Keywords: children, cough, therapy, herbal preparations, ivy preparations

For citation: Mizernitskiy YuL, Dorovskaya NL, Melnikova IM, Pavlenko VA. Modern herbal medicine for cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):174–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-134>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время продолжается поиск эффективных лекарственных препаратов для лечения острой и хронической патологии органов дыхания в детском возрасте. Кашель у детей является одной из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью [1–5]. Нередко в педиатрической практике при ведении пациентов с кашлем возникают дифференциально-диагностические трудности с учетом его легочных и внелегочных причин, требующих углубленного клинического анализа и междисциплинарного подхода [6–13]. Несомненно, врачи всегда должны стараться определить точный диагноз, учитывая возможность не только распространенных, но и редких заболеваний, которые могут сопровождаться кашлем [14]. В связи с этим многими международными и национальными респираторными обществами разработаны рекомендации по ведению детей с кашлем¹ [2, 15–19].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ КАШЛЯ

Кашель – это физиологический защитный рефлекс, обычно вызванный раздражением или стимуляцией сенсорных нервов дыхательных путей в ответ на физические (температурные, воздушные загрязнители, табачный и иной дым и др.), химические раздражители (газы, избыток слизи, медиаторы воспаления), эмоции (смех, плач, стрессовые ситуации). Данный рефлекс контролируется нейронной цепочкой, которая включает сенсорные рецепторы, афферентные нервы, кашлевой центр в стволе головного мозга, эфферентные нервы и мышцы, участвующие в механизмах кашля [20, 21]. За распознавание раздражителей отвечают специфические рецепторы, расположенные между эпителиальными клетками дыхательных путей. Основную роль в передаче сигналов играют немиелинизированные С-волокна (чувствительные к химическим раздражителям) и миелинизированные Аδ-волокна (чувствительные к механическим воздействиям) [22, 23]. Активация рецепторов, таких как TRP-каналы, АТФ-чувствительные рецепторы P2X, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты типа В (ГАМКВ), натриевые каналы, рецепторы нейрокина-1 или α7-подтип ацетилхолиновых рецепторов и др., приводит к деполяризации мембраны и передаче сигнала по блуждающему нерву в продолговатый мозг [21, 22, 24, 25]. Это запускает кашлевой рефлекс: глубокий вдох, смыкание голосовой щели, сокращение дыхательных мышц и резкий выдох, что способствует удалению раздражителя из дыхательных путей. Кашель в некоторых случаях может сознательно вызываться и подавляться.

Современные исследования раскрывают ключевые патогенетические механизмы возникновения кашля. Большое значение придается мукоцилиарному клиренсу, дисфункции эпителиального барьера, нейровоспалению и генетическим мутациям, а также влиянию микробиома и эпигенетических факторов [16, 23, 26]. Нарушение в работе хотя бы одного из них влечет за собой каскад изменений, приводящих к патологическому кашлю. Поэтому детальная оценка кашля, наряду с уточнением анамнестических данных и результатов клинического обследования, позволяет установить верный диагноз у 98–100% пациентов, при этом эффективная терапия может быть проведена более чем у 80% из них [4, 16].

Появился ряд научных публикаций, посвященных роли нейрогенных механизмов, лежащих в основе повышенной чувствительности к кашлю и его чрезмерного проявления в разных возрастных группах, что является основой для новых терапевтических подходов к лечению кашля [11, 25–28]. В отличие от классической нейротрансмиссии, при которой нейромедиатор напрямую вызывает возбуждающую или тормозящую реакцию в синапсе, нейромодуляция включает высвобождение веществ, которые изменяют внутренние свойства нейронов, силу синаптической передачи или общую возбудимость нейронных цепей. Нейромодуляторы показали потенциал в лечении как острого, так и хронического кашля в виде снижения частоты и тяжести кашля за счет модуляции нервных путей, участвующих в кашлевом рефлексе, особенно при отсутствии эффекта традиционных методов лечения. Изучение нейромодуляторов при лечении кашля у детей позволяет получить важные сведения об уникальных механизмах, лежащих в его основе [18, 26, 27].

ВЫБОР ФАРМАКОТЕРАПИИ

Фармакотерапия кашля включает применение довольно широкого спектра препаратов, разнонаправленно воздействующих на патогенетические звенья кашлевого рефлекса. Несмотря на появление новых химически синтезированных лекарств, фитотерапия продолжает находить активное применение в современной медицине. Это связано с многокомпонентным действием и высокой безопасностью растительных препаратов, что особенно важно в условиях роста антибиотикорезистентности и необходимости поиска альтернативных подходов к терапии, особенно в педиатрии.

В качестве средств, применяемых для лечения кашля, широко используют растительные лекарственные препараты на основе термопсиса, мать-и-мачехи, аниса, тимьяна, плюща, подорожника, первоцвета, солодки, эвкалипта и др.

Несмотря на более чем тысячелетний опыт применения различных видов лекарственных растений в терапии

¹ 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>.

кашля, фармакологические механизмы действия многих из них остаются недостаточно изученными. Терапевтический эффект таких препаратов является результатом взаимодействия комплекса биологически активных соединений, что может приводить к синергизму или потенцированию их активности, оказывать разнонаправленные эффекты [23, 29–32]. Основными механизмами действия препаратов растительного происхождения при кашле являются муколитическое, отхаркивающее и противовоспалительное действие, которые могут дополняться противовоспалительным, антимикробным, иммуномодулирующим эффектами. Например, противовоспалительное действие способствует эффективному мукоцилиарному клиренсу [33–35]. Важно учитывать, что концентрация вторичных метаболитов в растительном сырье варьирует в зависимости от биологического вида, условий культивирования (климатические факторы, состав почвы) и других параметров, влияющих на метаболические процессы и биосинтез активных веществ [36]. Стоит отметить, что на первый взгляд существует множество клинических и экспериментальных исследований по фитотерапии кашля, однако их результаты следует интерпретировать с осторожностью, опираясь лишь на доказательные фармакологические исследования с учетом современных данных о влиянии лекарственных растений и их активных веществ (полифенолы, флавоноиды, сапонины, гликозиды и алкалоиды), а также механизмов действия, объясняющих терапевтические эффекты [29, 30, 37–40].

РАСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

В отличие от синтетических препаратов, средства на растительной основе обладают более мягким действием и лучше переносятся детьми. Тем не менее они имеют ряд противопоказаний, как и любые другие лекарственные препараты. Такие средства могут значительно увеличивать объем бронхиальной слизи, которую маленькие дети не всегда способны эффективно откашлять, что может привести к нарушению дренажной функции легких. Кроме того, чрезмерная стимуляция кашлевого и рвотного центров при использовании растительных препаратов у детей раннего возраста повышает риск аспирации, особенно у пациентов с нарушенным кашлевым рефлексом, с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы [16, 41]. Растительные средства не рекомендуются пациентам с поллинозом или отягощенным аллергоанамнезом, т. к. могут провоцировать потенциальные аллергические реакции или усугублять уже имеющиеся симптомы. Кроме того, отхаркивающие препараты рефлекторного действия не рекомендуется назначать пациентам с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Некоторые растительные компоненты, такие как анис, солодка и душица, обладают выраженным слабительным эффектом, что также требует осторожности при их назначении [16, 23].

Особого внимания среди растительных средств заслуживают препараты на основе плюща обыкновенного (*Hedera helix*), которые широко изучаются

и используются в клинической практике, занимая одно из ведущих мест [16, 30, 38, 42–46]. Плющ обыкновенный (*Hedera helix*) является представителем семейства аралиевых, широко известным декоративным растением с признанными лечебными свойствами. Листья плюща обыкновенного издавна использовались в терапии заболеваний органов дыхания, а теперь появились и другие способы их применения. К активным компонентам *Hedera helix* относятся сапонины, такие как монодесмозид α -гедерин, гедеракозид В, гедеракозид С и гедеракозид D, благодаря которым экстракты плюща обладают спазмолитическим, антибактериальным, противовоспалительным, антиоксидантным и противоопухолевым действием. Исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что сапонины *Hedera helix*, такие как α -гедерин и гедеракозид С, стимулируют секрецию сурфактанта, снижают вязкость бронхиального секрета и улучшают мукоцилиарный клиренс [47, 48]. Эти эффекты объясняются активацией β_2 -адренорецепторов и повышением уровня цАМФ в клетках, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры дыхательных путей и усилению секреции слизи и способствует снижению частоты кашлевых эпизодов, что особенно важно в педиатрической практике [23, 32, 38, 40, 45, 49].

Результаты целого ряда исследований демонстрируют клиническую эффективность и безопасность применения экстрактов плюща обыкновенного в лечении кашля у детей с острыми и хроническими заболеваниями респираторного тракта. Однако данные об улучшении отхождения мокроты при ночном кашле и нарушениях сна, связанных с кашлем, противоречивы [23, 34, 50]. При этом показано, что включение препаратов на основе *Hedera helix* в комплексную терапию острых бронхитов, внебольничной пневмонии у детей сокращает длительность кашля, улучшает симптомы (кашель, боль в груди, хрипы) без побочных эффектов и улучшает качество жизни пациентов. Подчеркивается роль сапонинов плюща в модуляции воспалительного ответа и улучшении респираторной функции [34, 51, 52]. Интересно, что в исследовании E. Kruttschnitt et al. сообщается, что сироп с включением *Hedera helix* может служить альтернативой ацетилцистеину для улучшения дыхательной функции как у детей, так и у взрослых. Кроме того, наблюдалось более выраженное уменьшение количества приступов кашля и связанных с ним нарушений сна [53].

Противовоспалительные свойства экстрактов *Hedera helix* изучены на моделях острого респираторного дистресс-синдрома и артрита. Установлено, что гедеракозид С подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов и циклооксигеназы-2, что способствует снижению воспаления дыхательных путей [35, 54].

Механизм антиоксидантного действия препаратов плюща не совсем ясен и, вероятно, включает воздействие на различные внутриклеточные мишени. Антиоксидантное действие гедеракозида С и экстрактов *Hedera helix* связано с подавлением окислительного стресса и активацией таких сигнальных путей, как p38-MAPK (митоген-активированной протеинкиназы) и фосфо-p38-MAPK, NF- κ B [55, 56]. Гедеракозид С подавлял экспрессию

NF-κB/p65 и I-κB-α в клетках RAW264.7, подвергшихся воздействию золотистого стафилококка, предотвращал транслокацию NF-κB/p65 в ядро в макрофагах, стимулированных липополисахаридом [54, 55].

С учетом того, что наиболее распространенной причиной кашля являются острые респираторные инфекции, изучаются как антибактериальные, так и противовирусные свойства фитопрепаратов при кашле. Имеются ограниченные доказательства, указывающие на возможную, однако недостаточную эффективность *Hedera helix* для облегчения других симптомов, связанных с коронавирусной инфекцией (лихорадка, усталость, боль в горле, ломота в теле и т. д.), что обосновывает необходимость дальнейших исследований препаратов, содержащих плющ [34, 57].

Богатая фенолами фракция *Hedera helix* показала *in vitro* антибактериальную эффективность против *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, причем значения минимальной ингибирующей концентрации были сопоставимы с ципрофлоксацином [35]. Показано, что гедеракозид С снижает экспрессию рецепторов TLR2 и TLR4 *in vitro*, повышающуюся при заражении золотистым стафилококком. Поскольку эти рецепторы распознают патологические микроорганизмы, их подавление может изменить силу иммунного ответа [54, 56].

Обоснование применения фитопрепаратов, содержащих *Hedera helix*, при острых респираторных инфекциях связано со значительным снижением потребности в назначении антибиотиков в дальнейшем течении болезни, а также со значительным сокращением продолжительности больничных [34, 58–61].

Кроме того, важно отметить безопасность приема фитопрепаратов, содержащих экстракт плюща. Побочные эффекты были исключительно редкими и минимальными или не связанными с препаратом как у детей, так и у плода у беременных женщин, что было продемонстрировано в целом ряде клинических исследований [34, 46]. Однако для подтверждения его эффективности необходимы более масштабные клинические исследования [62].

Среди официальных препаратов на основе плюща особого внимания заслуживает лекарственное средство Геделикс® (производитель Krewel Meuselbach GmbH, Германия). Несмотря на статус безрецептурного лекарства, его производство осуществляется в соответствии с технологиями фитониринга и в строгом соответствии с международными и европейскими стандартами фармацевтического контроля².

Геделикс® применяется при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Это растительный препарат от кашля, обладающий доказанным многонаправленным действием: секретолитическим, муколитическим, бронхоспазмолитическим, а также противовоспалительным, репаративным и антиоксидантным эффектами. Сапонины в его составе проявляют антибактериальную и противогрибковую активность. Флавоноиды (рутин и производные кемпферола) улучшают микроциркуляцию, а также обладают

гепато- и нефропротекторными свойствами [16]. В результате достигается мягкий и комплексный терапевтический эффект [44]. Эффективность, хорошая переносимость и высокая безопасность препарата подтверждены результатами многочисленных клинических исследований [16, 38, 63–65]. Добавление сухого экстракта плюща в базисную терапию детей со среднетяжелой бронхиальной астмой значительно улучшает их состояние и показатели функции внешнего дыхания [30, 38, 65, 66].

Для детей Геделикс® доступен в 3 формах: Геделикс® сироп (100 мл), Геделикс® Кирш (100 мл) (сироп, со вкусом вишни и малины), Геделикс® капли для приема внутрь (50 мл). Состав у сиропов³ и капель⁴ идентичный, однако содержание экстракта плюща в каплях значительно (в пять раз) выше, чем в сиропах, поэтому они более эффективны. Препарат показан при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой. Отметим, что препарат не содержит сахара, что существенно расширяет возможности его применения, позволяет использовать его пациентам, страдающим сопутствующими хроническими заболеваниями, в том числе сахарным диабетом.

Длительность применения зависит от тяжести заболевания, но должна составлять не менее 7 дней. После исчезновения симптомов рекомендуется продолжить лечение в течение 2–3 дней. Геделикс® может применяться у детей старше 2 лет. Взрослым и подросткам препарат рекомендуется принимать после еды, неразбавленным, а маленьким детям – разбавленным в небольшом количестве воды. Перед применением надо тщательно взболтать флакон.

Для наглядности приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка К., 2 года. Обратились с жалобами на длительный частый влажный кашель, затруднение носового дыхания. Заболела остро 3 нед. назад, когда повысилась температура тела до 38,2 °С, снизился аппетит, появился кашель, выделения из носовых ходов, затруднение носового дыхания. В семье в этот период еще один ребенок дошкольного возраста болел ОРВИ верхних дыхательных путей. Температура тела нормализовалась в течение 2 дней. Наблюдались регулярно педиатром, установлен диагноз «острый бронхит». В лечении: жаропонижающие средства, 2 курса муколитиков, цетиризин (2 нед.), ингаляции с 0,9% раствором хлорида натрия через меш-небулайзер, местное лечение носоглотки. В течение 3 нед. у ребенка сохранялся дневной влажный кашель (более 2–3 эпизодов в час), частота которого не уменьшалась на фоне терапии. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей с ОРВИ у матери во 2-м триместре, роды в срок, без патологии, оценка по Апгар 9/9 баллов. Находилась на

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Геделикс® сироп. Режим доступа: <https://krewelmeuselbach.ru/upload/iblock/f74/jhg6sfncxfpdomf6r4ste4zydnlth0wk.pdf>.

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Геделикс® капли. Режим доступа: <https://krewelmeuselbach.ru/upload/iblock/38c/mlgu9exb9i1o210o7n87v0l5qg0g1ea.pdf>.

² Отхаркивающий препарат Геделикс. Режим доступа: <https://krewelmeuselbach.ru/gedeliks/>.

грудном вскармливании до 1 года. В физическом и нервно-психическом развитии от сверстников не отставала. Вакцинация проведена в соответствии с национальным календарем. Аллергологический анамнез отягощен: у отца аллергический ринит. Из перенесенных заболеваний: токсическая эритема, дисплазия тазобедренных суставов, ОРИ 3 раза. При повторном плановом осмотре состояния средней тяжести, самочувствие не нарушено. Беспокоит частый влажный кашель. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы единичные, размером до 1 см. Гиперемии задней стенки глотки нет. Питание удовлетворительное. Дыхание через нос затруднено, отделяемого нет. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, при аускультации дыхание жесткое без хрипов. По остальным органам и системам патологии не выявлено. С учетом данных анамнеза и клиники был назначен Геделикс® сироп по 2,5 мл 3 раза в день в виде монотерапии. В течение 3 дней кашель у ребенка полностью исчез. После исчезновения симптомов применение препарата продолжили еще в течение 2 дней.

Приведенный клинический пример наглядно демонстрирует быструю положительную динамику кашля у ребенка с затяжным течением острого бронхита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в педиатрической практике выбор эффективного препарата для лечения кашля по-прежнему остается насущной задачей. При лечении кашля, ассоциированного с респираторной инфекцией, первостепенное значение приобретает точная диагностика характера кашля для назначения дифференцированной терапии. Растительные препараты с изученным составом и подтвержденным механизмом действия занимают важное место в симптоматическом лечении острых респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем. Тщательные исследования эффективности и безопасности являются обязательным условием их применения. В частности, перспективные результаты и углубленное изучение воздействия растительных препаратов на основе экстракта плюща, входящего в состав лекарственных средств Геделикс® сироп и Геделикс® капли для приема внутрь, являются основанием для рекомендации их применения в комплексном лечении влажного кашля у детей.



Поступила / Received 12.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2025

Принята в печать / Accepted 02.04.2025

Список литературы / References

1. Блохин БМ, Лобушкова ИП, Рошина АК, Кузнецов АЮ, Мирзоев ТХ. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. *ПМЖ*. 2015;23(3):169–173. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Diagnostika_taktika_i_metody_lecheniya_kashlya_u_detey/. Blokhin BM, Lobushkova IP, Roshchina AK, Kuznetsov AYU, Mirzoev TKH. Diagnostics, tactics and methods of treatment of cough in children. *RMJ*. 2015;23(3):169–173. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Diagnostika_taktika_i_metody_lecheniya_kashlya_u_detey/.
2. Мельникова ИМ, Удальцова ЕВ, Мизерницкий ЮЛ. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(2):8–18. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18>. Melnikova IM, Udaltsova EV, Mizernitskiy YuL. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2018;97(2):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18>.
3. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>. Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditinskiy Sovet*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
4. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>.
5. Jurca M, Ramette A, Dogaru CM, Goutaki M, Spycher BD, Latzin P et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177485>.
6. Galway NC, Shields MD. The child with an incessant dry cough. *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002>.
7. Gilchrist FJ. An approach to the child with a wet cough. *Paediatr Respir Rev*. 2019;31:75–81. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.11.002>.
8. Jin HJ, Kim CW. Understanding the Impact of Chronic Cough on the Quality of Life in the General Population. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020;12(6):906–909. <https://doi.org/10.4168/aaair.2020.12.6.906>.
9. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, Schwarm S, Hörner K, Bönsen S et al. Coughing children in family practice and primary care: A systematic review of prevalence, aetiology and prognosis. *BMC Pediatr*. 2021;21:260. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02739-4>.
10. Ahmad SR, Iyer VN. The Evolving Clinical Practice of Chronic Cough. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(6):1164–1175. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.005>.
11. 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>.
12. Weinberger M. Chronic Cough and Causes in Children. *J Clin Med*. 2023;12(12):3947. <https://doi.org/10.3390/jcm12123947>.
13. Weinberger M, Buettner D. The Habit Cough Syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(2):260–262. <https://doi.org/10.1002/ppul.26744>.
14. Irwin RS, French CT, Lewis SZ, Diekemper RL, Gold PM. CHEST Expert Cough Panel. Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014;146(4):885–889. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1485>.
15. Usta GB, Asilsoy S, Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J*. 2014;8(3):330–337. <https://doi.org/10.1111/crj.12076>.
16. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. *Кашель и его терапия у детей*. М.: Медпрактика-М; 2020. 244 с.
17. Marseglia GL, Manti S, Chiappini E, Brambilla I, Caffarelli C, Calvani M et al. Chronic cough in childhood: A systematic review for practical guidance by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol*. 2021;49(2):133–154. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.44>.
18. Marseglia GL, Manti S, Chiappini E, Brambilla I, Caffarelli C, Calvani M et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol*. 2021;49(2):155–169. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.45>.
19. Wark PA, Marchant JM. Cough in Children and Adults: Diagnosis, Assessment and Management (CICADA). Summary of an updated position statement on chronic cough in Australia. *Med J Aust*. 2024;220(9):492. <https://doi.org/10.5694/mja2.52277>.
20. Andrani F, Aiello M, Bertorelli G, Crisafulli E, Chetta A. Cough, a vital reflex. mechanisms, determinants and measurements. *Acta Biomed*. 2019;89(4):477–480. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i4.6182>.
21. Mazzone SB. Neurobiology of Coughing in Children. *J Clin Med*. 2023;12(23):7285. <https://doi.org/10.3390/jcm12237285>.
22. Bonvini SJ, Belvisi MG. Cough and airway disease: The role of ion channels. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:21–28. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.06.009>.
23. Pourouva J, Dias P, Pour M, Bittner Fialová S, Czige S, Nagy M et al. Proposed mechanisms of action of herbal drugs and their biologically active constituents in the treatment of coughs: an overview. *PeerJ*. 2023;11:e16096. <https://doi.org/10.7717/peerj.16096>.
24. Taylor-Clark TE. Role of reactive oxygen species and TRP channels in the cough reflex. *Cell Calcium*. 2016;60(3):155–162. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.03.007>.
25. Zhang M, Ma Y, Ye X, Zhang N, Pan L, Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):261. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01464-x>.
26. Foti Randazese S, Toscano F, Gambadauro A, La Rocca M, Altavilla G, Carlino M et al. Neuromodulators in Acute and Chronic Cough in Children:

- An Update from the Literature. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11229. <https://doi.org/10.3390/ijms252011229>.
27. Wei W, Liu R, ZhangTong Y, Qiu Z. The efficacy of specific neuromodulators on human refractory chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):2942–2951. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.51>.
 28. Murgia V, Manti S, Licari A, De Filippo M, Ciprandi G, Marseglia GL. Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2020;33(1):3–11. <https://doi.org/10.1089/ped.2019.1135>.
 29. Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ, Мельникова ИМ. Перспективы использования препаратов на основе плюща обыкновенного при бронхолегочной патологии в детском возрасте. *Медицинский совет.* 2021;(17):122–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-122-127>. Mizernitskiy YuL, Dorovskaya NL, Melnikova IM. Prospects for the drug use based on common ivy for bronchopulmonary pathology in childhood. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(17):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-122-127>.
 30. Морозова СВ, Ракунова ЕБ, Сивохин ДА, Литвинова ЕП. Особенности терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся кашлем. *Медицинский совет.* 2022;16(8):34–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-34-39>. Morozova SV, Rakunova EB, Sivokhin DA, Litvinova EP. Management of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract with cough. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(8):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-34-39>.
 31. Cheng ZR, Chua YX, How CH, Tan YH. Approach to chronic cough in children. *Singapore Med J.* 2021;62(10):513–519. <https://doi.org/10.11622/smedj.2021200>.
 32. Salm S, Rutz J, van den Akker M, Blaheta RA, Bachmeier BE. Current state of research on the clinical benefits of herbal medicines for non-life-threatening ailments. *Front Pharmacol.* 2023;14:1234701. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1234701>.
 33. Малахов АБ, Шахназарова МД, Фарбер ИМ, Великоретская МД, Шишов АЯ. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело.* 2016;(2):22–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wisfnd>. Malakhov AB, Shakhnazarova MD, Farber IM, Velikoretskaya MD, Shishov AY. Modern herbal remedies in the complex treatment of respiratory diseases in children. *Lechebnoe Delo.* 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wisfnd>.
 34. Barnes LA, Leach M, Anheyer D, Brown D, Carè J, Lauche R et al. The effects of Hedera helix on viral respiratory infections in humans: A rapid review. *Adv Integr Med.* 2020;7(4):222–226. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.012>.
 35. Shokry AA, El-Shiekh RA, Kamel G, Bakr AF, Sabry D, Ramadan A. Anti-arthritis activity of the flavonoids fraction of ivy leaves (*Hedera helix* L.) standardized extract in adjuvant induced arthritis model in rats in relation to its metabolite profile using LC/MS. *Biomed Pharmacother.* 2022;145:112456. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112456>.
 36. Брежнева ТА, Самсонова НД, Солoduхина АА, Попова МВ, Сливкин АИ. Плющ обыкновенный и перспективы его использования в медицине. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, биология, фармация.* 2019;(1):127–141. Режим доступа: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>. Brezhneva TA, Samsonova ND, Popova MV, Solodukhina AA, Slivkin AI. Prospects of Ivy's Use in Medicine. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2019;(1):127–141. (In Russ.) Available at: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
 37. Геппе НА, Колосова НГ, Фарбер ИМ, Иванова НА, Астафьева НГ. Рациональная фитотерапия кашля у пациентов с острой респираторно-вирусной инфекцией. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2017;(3):40–44. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_3/ratsionalnaya-fitoterapiya-kashlya-u-patsientov-s-ostroy-respiratorno-virusnoy-infektsiey. Geppe NA, Kolosova NG, Farber IM, Ivanova NA, Astafieva NG. Rational Phytotherapy of Cough in Patients with Acute Respiratory Viral Infection. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2017;(3):40–44. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_3/ratsionalnaya-fitoterapiya-kashlya-u-patsientov-s-ostroy-respiratorno-virusnoy-infektsiey.
 38. Геппе НА, Денисова АР, Денисова ВД, Колосова НГ, Гребенева ИВ. Симптоматическая терапия кашля у детей. *Медицинский совет.* 2023;16(17):62–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-325>. Geppe NA, Denisova AR, Denisova VD, Kolosova NG, Grebeneva IV. Symptomatic treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;16(17):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-325>.
 39. Ciprandi G, Tosca MA. Non-pharmacological remedies for post-viral acute cough. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;92(1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1821>.
 40. Veldman LBM, Belt-Van Zoen E, Baars EW. Mechanistic Evidence of *Andropogon paniculatus* (Burm. f.) Wall. ex Nees, *Pelargonium sidoides* DC., *Echinacea* Species and a Combination of *Hedera helix* L., *Primula veris* L./*Primula elatior* L. and *Thymus vulgaris* L./*Thymus zygis* L. in the Treatment of Acute, Uncomplicated Respiratory Tract Infections: A Systematic Literature Review and Expert Interviews. *Pharmaceuticals.* 2023;16(9):1206. <https://doi.org/10.3390/ph16091206>.
 41. Petrovic B, Vukomanovic P, Popovic V, Ljubica Š, Buric M, Nikolic M, Đorđević S. Significance and efficacy of triterpene saponin herbal drugs with expectorant action in cough therapy. *Agric For.* 2022;68(3):221–239. <https://doi.org/10.17707/AgricFor.68.3.17>.
 42. Сорока НД, Кречмар ЕА, Орлова ЕА, Мизерницкий ЮЛ. Мукоактивная терапия и ее особенности при различных бронхолегочных заболеваниях у детей. В: Мизерницкий ЮЛ, Царегородцев АД (ред.). *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.* Вып. 12. М.: Медпрактика-М; 2012. С. 136–145. Режим доступа: <https://pedklin.ru/images/images/uploads/pages/v12.pdf>.
 43. Мизерницкий ЮЛ. Эффективность и безопасность сухого экстракта плюща (Проспан®) в терапии бронхитов у детей (по результатам наблюдательного исследования ProSpiro). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2019;98(2):119–126. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126>. Mizernitskiy YuL. Efficacy and safety of dry ivy extract (Prospan®) in treatment of bronchitis in children (according to the results of ProSpiro observational study). *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2019;98(2):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126>.
 44. Мизерницкий ЮЛ, Сулайманов ША. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский совет.* 2019;(11):82–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>. Mizernitskiy YuL, Sulaymanov SA. Modern combined plant remedies in pulmonologist's practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(11):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>.
 45. Baharara H, Moghadam AT, Sahebkar A, Emami SA, Tayebi T, Mohammadpour AH. The Effects of Ivy (*Hedera helix*) on Respiratory Problems and Cough in Humans: A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1328:361–376. https://doi.org/10.1007/978-3-030-73234-9_23.
 46. Alkattan A, Alameer R, Alsalamene E, Almaary M, Alkhairat M, Alkhalifah A et al. Safety of English ivy (*Hedera helix*) leaf extract during pregnancy: retrospective cohort study. *Daru.* 2021;29(2):493–499. <https://doi.org/10.1007/s40199-021-00415-7>.
 47. Grunke C, Hage-Hülsmann A, Sorkalla T, Kexsel 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. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.09.002>.
 48. 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 beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry.* 2009;48(15):3477–3482. <https://doi.org/10.1021/bi802036b>.
 49. Wolf A, Gossens R, Meurs H, Häberlein H. Pre-treatment with α -hederin increases β -adrenoceptor mediated relaxation of airway smooth muscle. *Phytomedicine.* 2011;18(2-3):214–218. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.05.010>.
 50. Sierocinski E, Holzinger F, Chenot JF. 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>.
 51. Olszanecka-Glinianowicz M, Doniec Z, Schönknecht K, Almgren-Rachtan A. The herbal medicine containing of ivy leaf dry extract in the treatment of productive cough in children. *Wiad Lek.* 2020;73(4):668–673. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731694/>.
 52. Рашитова ЭЛ, Закирова АМ, Мороз ТБ, Шаяпова ДТ, Кадриев АГ, Кадриев АА. Исследование эффектов растительного препарата с комплексным действием в терапии кашля у школьников. *Медицинский совет.* 2021;(1):100–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-100-107>. Rashitova EL, Zakirova AM, Moroz TB, Shayapova DT, Kadriev AG, Kadriev AA. Research of effects of plant preparation with integrated action in cough therapy in school children. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(1):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-100-107>.
 53. Kruttschnitt E, Wegener T, Zahner C, Henzen-Bücking S. Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf (*Hedera helix*) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:1910656. <https://doi.org/10.1155/2020/1910656>.
 54. Akhtar M, Shaikat A, Zahoor A, Chen Y, Wang Y, Yang M et al. Anti-inflammatory effects of Hederacoside-C on *Staphylococcus aureus* induced inflammation via TLRs and their downstream signal pathway in vivo and in vitro. *Microb Pathog.* 2019;137:103767. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103767>.
 55. Han S, Yuan R, Cui Y, He J, Wang QQ, Zhuo Y et al. Hederasaponin C Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury In Vivo and In Vitro Through the PIP2/NF- κ B/NLRP3 Signaling Pathway. *Front Immunol.* 2022;13:846384. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.846384>.
 56. Qabaha K, Abbadi J, Yaghmour R, Hijawi T, Naser SA, Al-Rimawi F. Unveiling the antibacterial and antioxidant potential of *Hedera helix* leaf extracts: recent findings. *Can J Physiol Pharmacol.* 2024;102(1):26–32. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2023-0264>.
 57. Núñez C, Chiatti MC, Tansella F, Coronel-Rodríguez C, Risco E. Efficacy and tolerability of SEDIFLÚ in treating dry or productive cough in the

- pediatric population (SEPEDIA): A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Clin Pediatr*. 2024;63(11):1510–1519. <https://doi.org/10.1177/00099228241228074>.
58. Овсянникова ЕМ, Коровина НА, Захарова ИИ, Юркив ИЯ. Эффективность и переносимость препарата Проспан® при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей (по результатам многоцентрового исследования). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2007;86(5):88–93. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=286§ion=1954>.
Ovsyannikova EM, Korovina NA, Zakharova IN, Yurkiv IYa. Efficacy and safety of Prosopan® usage in treatment of children with upper respiratory tract inflammatory diseases (based on the results of a multicenter study). *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2007;86(5):88–93. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=286§ion=1954>.
 59. Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med*. 1997;63(2):125–129. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957627>.
 60. Kostev K, Völp 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>.
 61. 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>.
 62. Seifert G, Upstone L, Watling CP, Vogelberg C. Ivy leaf dry extract EA 575 for the treatment of acute and chronic cough in pediatric patients: review and expert survey. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(10):1407–1417. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2258777>.
 63. Uranic N, Barbic-Zagar B. Эффективность и безопасность препарата ребион сироп плюща у пациентов с кашлем при остром бронхите. *Современная педиатрия*. 2017;(7):29–34. Режим доступа: <https://med-expert.com.ua/journals/en/efficacy-safety-herbion-ivy-surup-patients-cough-acute-bronchitis/>.
Uranic N, Barbic-Zagar B. Efficacy and safety of Herbion ivy surup in patients with cough in acute bronchitis. *Sovremennaya Pediatriya*. 2017;(7):29–34. (In Russ.) Available at: <https://med-expert.com.ua/journals/en/efficacy-safety-herbion-ivy-surup-patients-cough-acute-bronchitis/>.
 64. Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
 65. Hofmann D, Hecker M, Völp A. Efficacy of Dry Extract of Ivy Leaves in Children with Bronchial Asthma – A Review of Randomized Controlled Trials. *Phytomedicine*. 2003;10(2-3):213–220. <https://doi.org/10.1078/094471103321659979>.
 66. Zeil S, Schwanebeck U, Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine*. 2014;21(10):1216–1220. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.05.006>.

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.

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

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; yulmiz@mail.ru

Доровская Нелли Леонидовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; nelli-k@mail.ru

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; imyar@mail.ru

Павленко Василиса Александровна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; grvasilisa@mail.ru

Information about the authors:

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Professor of the Department of Innovative Paediatrics and Paediatric Surgery, Institute of Continuous Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; yulmiz@mail.ru

Nelly L. Dorovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; nelli-k@mail.ru

Irina M. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; imyar@mail.ru

Vasilisa A. Pavlenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; grvasilisa@mail.ru

Микоплазменная пневмония: современная антибактериальная терапия

Н.Б. Лазарева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

С.А. Соловьева, <https://orcid.org/0000-0002-2013-3455>, soloveva_s_a@staff.sechenov.ru

А.С. Ермолаева, <https://orcid.org/0000-0002-1184-0561>, ermolaeva_a_s_1@staff.sechenov.ru

М.Е. Андреева, <https://orcid.org/0009-0003-9220-2602>, lukienko_m_e@student.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*) является одним из ключевых патогенов, вызывающих развитие внебольничной пневмонии во всех странах мира, особенно у детей и подростков. Глобально инфекции *M. pneumoniae* возникают в различных регионах мира каждые 3–7 лет и длятся, как правило, 1–2 года. *M. pneumoniae* обладает факторами вирулентности, характеризующимися высокой аффинностью к эпителиальным клеткам респираторного тракта, прямым повреждающим эффектом, а также способностью взаимодействовать с клетками иммунной системы. Патогенез микоплазменной инфекции, в том числе пневмонии, включает как прямой повреждающий эффект, так и опосредованные иммунным ответом организма васкулиты и тромбозы. Макролиды используются в качестве основного класса антибиотиков для лечения микоплазменной инфекции. Они подавляют рост бактерий, связываясь с 23S рРНК и ингибируя синтез белка. Однако устойчивые к макролидам штаммы *M. pneumoniae* (MRMP) получили широкое распространение в странах Азии с 2000 г., составляя на сегодняшний день около 80–90% случаев микоплазменной инфекции в Китае и Японии, в то же время уровень обнаружения MRMP очень низок в европейских странах и США. Азитромицин и кларитромицин обладают высокой биодоступностью, стабильны при кислом pH, пероральные формы не требуют покрытия кишечнорастворимой оболочкой. Диспергируемые формы таблеток (азитромицин) и суспензии для приема внутрь могут использоваться пациентами независимо от приема пищи, что обеспечивает удобство приема. В то время как лекарственные формы азитромицина с медленным высвобождением должны приниматься исключительно на пустой желудок, а пролонгированные формы кларитромицина, наоборот, следует принимать с пищей.

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae*, внебольничная пневмония, макролиды, антибиотики, резистентность

Для цитирования: Лазарева НБ, Соловьева СА, Ермолаева АС, Андреева МЕ. Микоплазменная пневмония: современная антибактериальная терапия. *Медицинский совет*. 2025;19(9):183–190. <https://doi.org/10.21518/ms2025-070>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mycoplasma pneumonia: Modern antibacterial therapy

Natalia B. Lazareva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Svetlana S. Solovieva, <https://orcid.org/0000-0002-2013-3455>, soloveva_s_a@staff.sechenov.ru

Anna S. Ermolaeva, <https://orcid.org/0000-0002-1184-0561>, ermolaeva_a_s_1@staff.sechenov.ru

Maria E. Andreeva, <https://orcid.org/0009-0003-9220-2602>, lukienko_m_e@student.sechenov.ru

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

Abstract

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*) is one of the key pathogens causing the community-acquired pneumonia in all countries, especially in children and adolescents. Globally, *M. pneumoniae* infections occur in different regions of the world every 3–7 years and last 1–2 years. *M. pneumoniae* has infective factors characterized by high affinity to the epithelial cells of the respiratory tract, direct damaging effect, as well as ability to interact with immune system cells. The pathogenesis of mycoplasma infection, i.e. pneumonia, includes both direct damage and immune response mediated by vasculitis and thrombosis. Macrolides are used as the main class of antibiotics for the treatment of mycoplasma infection. They inhibit bacterial growth by binding to 23S rRNA and inhibiting protein synthesis. However, macrolide-resistant strains of *M. pneumoniae* (MRMP) have become widespread in Asia since 2000, accounting for about 80–90% infections in China and Japan today, at the same time, the detection rate of MRMP is very low in European countries and the US. Azithromycin and clarithromycin have high bioavailability, are stable at acidic pH, oral forms do not require intestinal coating. Instant soluble drug forms (azithromycin) and suspension can be used by patients regardless of food intake, which ensures convenience. While the slow released drug forms of azithromycin should be taken only on an empty stomach, the slow released extended forms of clarithromycin should be taken with food.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, community-acquired pneumonia, macrolides, mycoplasma resistance, antibiotics

For citation: Lazareva NB, Solovieva SS, Ermolaeva AS, Andreeva ME. Mycoplasma pneumonia: Modern antibacterial therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):183–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-070>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении десятилетий инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) являются ведущей причиной назначения антибактериальных препаратов в клинической практике. ИНДП могут быть вызваны широким кругом возбудителей. К наиболее распространенным патогенам относятся *Streptococcus pneumoniae*, атипичные возбудители (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [1].

МИКОПЛАЗМЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*) является одним из ключевых патогенов, вызывающих развитие внебольничной пневмонии во всех странах мира, особенно у детей и подростков. *M. pneumoniae* легко передается воздушно-капельным путем или при прямом контакте в переполненных, закрытых или плохо вентилируемых помещениях. *M. pneumoniae* может вызывать инфекции верхних дыхательных путей, а также бронхит, пневмонию.

Глобально инфекции *M. pneumoniae* возникают в различных регионах мира каждые 3–7 лет и длятся, как правило, 1–2 года. Крупные эпидемии произошли в азиатских и европейских странах в период с 2010 по 2012 г. В странах Европы пик заболеваемости, как правило, приходится на осенне-зимний период, в то время как в азиатских странах наибольшая заболеваемость регистрируется летом и осенью [2]. Многоцентровое проспективное исследование EPIC, проведенное в США с 2010 по 2012 г., выявило, что среди пациентов в возрасте от 18 до 65 лет *M. pneumoniae* является вторым по частоте встречаемости патогеном, вызывающим развитие внебольничной пневмонии. Пациенты в возрасте от 18 до 29 лет заболевали гораздо чаще пациентов других возрастных групп. Мужчины и женщины заболевали с одинаковой частотой (51% и 49% соответственно) [3]. Пик заболеваемости микоплазменной пневмонией у детей отмечался в возрастной группе старше 5 лет, на долю микоплазменной пневмонии приходилось около 8% от всех случаев внебольничной пневмонии [4].

Благодаря строгим противоэпидемическим мероприятиям, количество детей и подростков с внебольничной пневмонией, вызванной *M. pneumoniae*, значительно снизилось во время пандемии COVID-19 [5]. В частности, в США распространенность внебольничной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, в период с 2017 по 2020 г. составляла 8,6%, а в период с 2021 по 2022 г. резко снизилась до 0,7% [6]. Однако *M. pneumoniae* был одним из самых распространенных копатогенов среди детей и подростков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [7]. Такая эпидемиологическая обстановка сохранялась на протяжении нескольких лет.

В настоящее время во всем мире отмечается подъем заболеваемости респираторными инфекциями, связанными с *M. pneumoniae*. Во всех странах фиксируется равная заболеваемость среди мужчин и женщин. Подъем заболеваемости в Китае фиксируется с сентября 2023 г. По данным китайских исследователей, доля выявления

M. pneumoniae (методом ПЦР в реальном времени) среди амбулаторных пациентов может достигать 25,4%, среди госпитализированных – 48,4%, а среди пациентов с респираторными заболеваниями – до 61,1%. У более чем 50% госпитализированных детей подтверждена пневмония, вызванная *M. pneumoniae* (MPP). Причина этой эпидемии *M. pneumoniae* остается неясной [8]. Во Франции микоплазма стала причиной 1,8% внебольничных пневмоний среди всех случаев. В основном инфицированию *M. pneumoniae* подвергались дети младше 15 лет, средний возраст пациентов составил 8 лет, у 21–56% детей было выявлено бессимптомное носительство патогена [9].

В Дании большая часть случаев внебольничной пневмонии, инициированной *M. pneumoniae*, была выявлена в группе пациентов в возрасте 6–12 лет, несколько меньше – в группе 13–18-летних, что составило 39% и 16% от всех случаев соответственно. Среди взрослых пик заболеваемости пришелся на возраст 19–21 и 40–42 года [10].

В США в 2023 г. было зарегистрировано более чем 50-кратное увеличение заболеваемости, связанной с инфекцией *M. pneumoniae*, по сравнению с двумя предыдущими годами. В 2021 и 2022 гг. этот показатель составлял 0,004% и 0,006%, в то время как в 2023 г. инфицирование *M. pneumoniae* отмечено в 0,21% среди всех пациентов с респираторной инфекцией. Доля пациентов в возрасте до 10 лет составила 41,6%, в возрасте 11–20 лет – 36,9% [11].

В Российской Федерации в 2023 г. заболеваемость внебольничной пневмонией составила 498,02 на 100 тыс. населения, превысив средние многолетние показатели на 25%. Заболеваемость внебольничной пневмонией среди детей достигла 803,6 на 100 тыс., с максимальными значениями в группе детей возрастом 1–2 года, составившими 1465,5 на 100 тыс. человек. Отмечено превышение детской заболеваемости внебольничными пневмониями на 80,7%. В течение 2023 г. на территории Российской Федерации было выявлено 96 очагов групповой заболеваемости внебольничной пневмонией с общим количеством инфицированных 1 172 человека (из них 1 153 составили дети). В 65 очагах причиной развития внебольничной пневмонии оказалась *M. pneumoniae*, в 27 очагах – смешанная инфекция¹.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

M. pneumoniae относится к группе атипичных возбудителей, характеризующихся отсутствием клеточной стенки, состоящей из пептидогликана, и, как следствие, природной устойчивостью к ряду антибактериальных препаратов (в частности, к бета-лактамам) [12]. Микоплазмы и другие внутриклеточные возбудители обладают природной чувствительностью к макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам.

M. pneumoniae можно разделить на два основных подтипа, тип 1 и тип 2 (основано на вариациях последовательности в гене P1 (MPN140 до MPN142), а также множество вариантов. Штаммы *M. pneumoniae* типов P1 1

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024. 364 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779.

и 2 чередуются в эпидемиологических циклах примерно каждые 10 лет [13].

Описано два ключевых механизма приобретенной резистентности к макролидам [14]:

1. Метилирование сайта связывания макролидов на рибосомах (erythromycin ribosomal methylation – ERM). В исследовании приобретенной резистентности к макролидам у здоровых добровольцев было показано, что данный тип приобретенной резистентности характерен для кларитромицина, но не для азитромицина [15].

2. Активное выведение препарата (macrolide efflux – Mef). Резистентность к макролидам наиболее часто обуславливают помпы MefA и MefB, транспортирующие 14- и 15-членные макролиды, включая и кетолиды. Для 16-членных макролидов такой механизм резистентности не характерен [16].

Устойчивые к макролидам штаммы *M. pneumoniae* (MRMP) широко распространены в странах Азии с 2000 г., составляя на сегодняшний день примерно 80–90% случаев микоплазменной инфекции в Китае, Японии, Южной Корее. Известно о связи между специфическим генотипом P1 типа 2, MLVA (multi-locus variable-number tandem repeats analysis) типом M4–5–7–2 и резистентностью к макролидам. С изменением доминирующего в Китае генотипа *M. pneumoniae* уровень устойчивости к макролидам у штаммов типа M3–5–6–2 резко возрос с 60% до 93,48%. Уровень мутации генов, устойчивых к макролидам, в 23S рРНК достигает 97,1% в Пекине, что значительно выше ранее зарегистрированных данных (около 90%). Инфекция, вызванная штаммами MRMP, часто проявляется высокой температурой, сильным кашлем, нарушением сознания, что приводит к продолжительному течению заболевания, длительной госпитализации.

В то же время уровень обнаружения MRMP очень низок в странах Европы и США (около 15% штаммов) [17]. Таким образом, частота использования макролидов коррелирует с различиями в лекарственной резистентности в разных странах. Эти данные демонстрируют, что текущий высокий уровень резистентности *M. pneumoniae* к макролидам в странах Азии может быть одновременно связан с изменением генотипов и использованием макролидов [18].

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ

M. pneumoniae обладает факторами вирулентности, характеризующимися высокой аффинностью к эпителиальным клеткам респираторного тракта, прямым повреждающим эффектом, а также способностью взаимодействовать с клетками иммунной системы. Патогенез микоплазменной инфекции включает как прямой повреждающий эффект, так и опосредованные иммунным ответом организма васкулиты и тромбозы [19].

M. pneumoniae легко передается воздушно-капельным путем или при прямом контакте в переполненных, закрытых или плохо вентилируемых помещениях. Инкубационный период микоплазменной инфекции составляет 1–3 нед., больной способен заражать окружающих начиная с инкубационного периода до нескольких недель

после исчезновения клинических симптомов [20]. *M. pneumoniae* может вызывать инфекции верхних дыхательных путей, а также бронхит, пневмонию.

Микоплазменная инфекция развивается довольно быстро и может перейти в пневмонию уже через 2–3 дня высокой температуры. Рентгенография грудной клетки или компьютерная томография часто демонстрируют долевую пневмонию. Нередко микоплазменные инфекции осложняются бактериальными (*Streptococcus pneumoniae*) или вирусными (аденовирусы) инфекциями, что может усугублять состояние пациента. Наиболее часто встречающимися симптомами у пациентов с пневмонией, вызванной *M. pneumoniae*, являются лихорадка (86–96%), персистирующий сухой кашель (85–96%), слабость (78%), одышка (67%), головная боль (11–48%) и боль в горле (12–47%), хрипы при аускультации (табл. 1). Мокрота обычно светлая, слизистого характера, иногда с присутствием крови. Кашель постепенно усиливается, и у некоторых детей могут развиваться симптомы, похожие на коклюш, с продолжительностью заболевания более 2 нед. [21].

Все перечисленные признаки являются неспецифическими и не позволяют определить этиологическую природу инфекции [23].

Отсутствие ответа на проводимую эмпирическую антибактериальную терапию бета-лактамами антибиотиками нередко относят к диагностическим маркерам микоплазменной природы пневмонии. Другими диагностическими факторами высокого риска у детей являются возраст более 5 лет, длительный продромальный период (>6 дней), внегочные проявления (кожная сыпь), наличие респираторной симптоматики у членов семьи, уровень С-реактивного белка и прокальцитонина нормальный или слегка повышен [24].

Исследования, проведенные в США, показали, что текущая вспышка микоплазменной инфекции (2023–2024 гг.) характеризуется изначальным поражением верхних дыхательных путей (острые респираторные инфекции составили 21,5%, фарингит – 18%, средний отит – 3%, назофарингит – 3,6%). Лихорадка и кашель выявлялись у 58,35% инфицированных *M. pneumoniae* [11]. Заболевание начиналось с развития интоксикационного синдрома с последующим подъемом температуры. Пациентов беспокоила боль в горле, в основном без сопутствующей лимфаденопатии,

- **Таблица 1.** Клинические признаки атипичной пневмонии [22]
- **Table 1.** Clinical features of atypical pneumonia [22]

Клинические признаки	Характеристика и особенности
Начало заболевания	Постепенное, иногда в течение нескольких дней. Дебютировать пневмония может с симптомов инфекции верхних дыхательных путей (фарингита, ларинготрахеита)
Особенности клинической картины	Часто субфебрильная температура тела. Непродуктивный кашель
Внегочная симптоматика	Фарингит, миалгии, артралгии, головная боль, диарея, кожные высыпания
Рентгенография легких	Интерстициальное поражение. Двустороннее поражение

и мучительный сухой кашель. Несмотря на то что течение заболевания в большинстве случаев было легким или среднетяжелым, выздоровление требовало длительного времени. Сухой кашель сохранялся на протяжении 4–6 нед.

В Испании стационарное лечение потребовалось в 10,5% случаев микоплазменной пневмонии, и 1 пациенту (5,2%) проводилось лечение в отделении интенсивной терапии. В Дании лечение в стационаре проводилось в 14% случаев, 7% составляли дети.

В Китае инфекция *M. pneumoniae* проявлялась возникновением умеренной или высокой лихорадки, с ознобами, головной болью, давящей болью в грудной клетке и сухим кашлем. Во многих случаях состояние больного быстро ухудшалось, и в течение 2–3 дней развивалась долевая пневмония [21].

Для предотвращения развития тяжелого течения пневмонии важно улучшить точность ранней диагностики микоплазменной инфекции, особенно инфекции, вызванной резистентными штаммами (MRMP). Культура *M. pneumoniae* является золотым стандартом для диагностики, но не подходит для быстрой клинической диагностики из-за особых условий культивирования и медленного роста. Обнаружение нуклеиновых кислот *M. pneumoniae* (ДНК или РНК) с высокой чувствительностью и специфичностью подходит для ранней диагностики. Антитела к *M. pneumoniae* (иммуноглобулин М, IgM) обычно появляются через 4–5 дней после инфекции и могут использоваться как диагностический маркер, но результаты следует анализировать исключительно в комплексе с клиническими и рентгенологическими данными пациента (табл. 2).

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИБИОТИКОВ, ОБЛАДАЮЩИХ АКТИВНОСТЬЮ ПРОТИВ *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

Макролиды традиционно используются в качестве основного класса антибиотиков для лечения микоплазменной инфекции в связи с их природной активностью, низкой токсичностью и возможностью применения в педиатрической практике. Практически все представители класса макролидов ингибируют синтез бактериального белка, связываясь с 23S рРНК 50S субъединицы рибосомы – туннелем для выхода синтезируемой пептидной цепочки, расположенным

● **Таблица 2.** Тесты для идентификации возбудителя *Mycoplasma pneumoniae* [19]

● **Table 2.** Tests for identification of the pathogen *Mycoplasma pneumoniae* [19]

Тест/метод идентификации	Биоматериал
Культуральный (выделение чистой культуры <i>M. pneumoniae</i>)	Отделяемое респираторного тракта (мокрота, БАЛ)
Определение антигена <i>M. pneumoniae</i> (иммунохроматографический метод)	
Выявление ДНК <i>M. pneumoniae</i> (ПЦР и др. молекулярно-генетические методы)	
Выявление антител к <i>M. pneumoniae</i> (серологический метод)	Сыворотка

непосредственно рядом с центром пептидилтрансферазы, каталитическим сайтом для образования пептидной связи [25]. Они блокируют просвет туннеля, предотвращая прохождение через него удлиненной полипептидной цепи, вызывая либо бактериостатический эффект, либо бактерицидный, в зависимости от макролида и микроорганизма [26]. В настоящее время в мировой практике используется более 20 антибактериальных препаратов и их производных группы макролидов, 8 из которых зарегистрированы на территории Российской Федерации.

Основной структурой макролидов является макроциклическое лактонное кольцо, имеющее в своем составе разное количество атомов углерода (табл. 3).

Основным достоинством макролидов является их высокая природная активность в отношении «атипичных» микроорганизмов, таких как *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*. Макролиды используются для лечения легионеллезной пневмонии и внебольничной, вызванной *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* [28]. Взрослым пациентам азитромицин назначается в дозе 500 мг каждые 24 ч, кларитромицин – в дозе 500 мг каждые 12 ч или каждые 24 ч (для лекарственных форм с замедленным высвобождением). Длительность терапии кларитромицином составляет 7–14 дней, азитромицином – 5 дней, что связано с продолжительным постантибиотическим эффектом последнего.

Концентрация азитромицина в тканях многократно превосходит таковую для кларитромицина и эритромицина. Уровень азитромицина в мокроте и легочной ткани в 10–100 раз больше, чем в плазме крови, концентрация в альвеолярных макрофагах и нейтрофилах также очень высока. Уровень кларитромицина в легких только в 6–8 раз превышает концентрацию в плазме крови [29]. Данные различия в отношении распределения азитромицина и кларитромицина в клетках и тканях делают прямое сравнение их активности традиционными лабораторными методами (такими как определение минимальной подавляющей концентрации) затруднительным. Клиническое значение кратно более высокой пенетрации азитромицина в тканях остается недостаточно изученным, но позволяет использовать более удобный для пациента режим дозирования, короткую продолжительность приема. Однако именно длительный период персистенции азитромицина в тканях, возможно, является одним из факторов, способствующих развитию приобретенной резистентности микроорганизмов.

В качестве альтернативных препаратов при невозможности использования макролидов могут рассматриваться доксициклин в дозе 100 мг каждые 12 ч или левофлоксацин в дозе 500 мг каждые 12 ч или 750 мг каждые 24 ч [30].

Современный Европейский консенсус по лечению микоплазменной пневмонии у детей предполагает использование кларитромицина и азитромицина в качестве препаратов первого выбора (табл. 4).

БЕЗОПАСНОСТЬ МАКРОЛИДОВ

Традиционно макролиды относят к наиболее безопасной и хорошо переносимой группе антибактериальных препаратов, однако их применение сопряжено с риском

- **Таблица 3.** Антибактериальные препараты группы макролидов, разрешенные к медицинскому применению в РФ [27]
 ● **Table 3.** Antibacterial drugs of the macrolide group, approved for medical use in the Russian Federation [27]

Лекарственный препарат	Лекарственные формы, зарегистрированные в РФ
14-членные макролиды	
Эритромицин	Таблетки для приема внутрь, порошок, мазь и гель для наружного применения, содержащие эритромицин, а также лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, содержащий эритромицина фосфат
Олеандомицин	Уступает по антибактериальной активности эритромицину, в связи с чем не одобрен для применения FDA США. В РФ зарегистрирован комбинированный препарат для приема внутрь, содержащий олеандомицин и тетрациклин
Кларитромицин (среди макролидов обладает наиболее выраженной активностью в отношении <i>H. pylori</i>)	Лекарственные формы для приема внутрь (таблетки, капсулы), лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Рокситромицин	Таблетки для приема внутрь
15-членные макролиды	
Азитромицин (среди макролидов обладает наиболее выраженной активностью в отношении <i>H. influenzae</i>)	Формы для приема внутрь (таблетки, капсулы, порошок для приготовления суспензий), лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
16-членные макролиды	
Мидекамицин	Таблетки для приема внутрь
Спирамицин	Лекарственные формы для приема внутрь и лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Джозамицин	Лекарственные формы для приема внутрь

- **Таблица 4.** Антибактериальная терапия микоплазменной пневмонии у детей [31]
 ● **Table 4.** Antibacterial therapy of mycoplasma pneumonia in children [31]

Лекарственный препарат	Режим дозирования
Препараты первой линии (оценка эффективности проводится через 48–72 ч)	
Кларитромицин, лекарственные формы для перорального приема	15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 5–7 дней
Азитромицин, лекарственные формы для перорального приема	10 мг/кг, максимальная суточная доза 500 мг в течение 3 дней
Препараты второй линии (исключительно при подозрении на инфицирование штаммами MRMP, вовлечении ЦНС или у иммунокомпрометированных пациентов)	
Доксициклин	2 мг/кг каждые 12 ч в первые сутки (максимум 200 мг) и каждые 24 ч далее перорально или внутривенно (при тяжелом течении) в течение 7 дней
Комментарий: доксициклин имеет более узкий спектр антимикробной активности, чем левофлоксацин. Противопоказание к использованию тетрациклинов у детей младше 8 лет было отменено в странах Европы для курсов продолжительностью менее 3 нед., т. к. доксициклин имеет лучший профиль безопасности по сравнению с левофлоксацином, более низкие риски развития серьезных нежелательных реакций и меньшее влияние на селекцию резистентных штаммов. Ввиду отсутствия надежных данных о распределении и концентрации макролидов в ЦНС, доксициклин является предпочтительным антибактериальным препаратом у пациентов с вовлечением ЦНС в патологический процесс. В РФ доксициклин имеет противопоказание для детей младше 8 лет.	
Левофлоксацин	10 мг/кг каждые 12 ч перорально или внутривенно, у детей до 5 лет 10 мг/кг/сут, максимальная доза 750 мг/сут, перорально или внутривенно 7–10 дней
Комментарий: левофлоксацин может быть использован исключительно в случае невозможности применения макролидов или доксициклина. Левофлоксацин может быть альтернативным препаратом в случае подозрений на инфицирование штаммами, резистентными к макролидам, или у иммунокомпрометированных пациентов, требующих проведения эмпирической терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия (в том числе с активностью против <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) до установления этиологического диагноза. В РФ левофлоксацин имеет противопоказание для пациентов младше 18 лет.	

развития ряда неблагоприятных лекарственных реакций, таких как развитие диареи, печеночной недостаточности, увеличения интервала QT, множественных межлекарственных взаимодействий, связанных с ингибированием цитохрома CYP3A4 [32].

Асимптомное незначительное повышение трансаминаз наблюдается в 1–5% применения макролидов, что редко

требует коррекции режима дозирования или отмены препарата. Большие опасения вызывают редкие случаи развития повреждения печени, описанные при применении эритромицина, кларитромицина, азитромицина и телитромицина, такие как холестатический гепатит и печеночно-клеточная недостаточность. Холестатический гепатит обычно развивается через 1–3 нед. от начала лечения макролидами

и проявляется слабостью, утомляемостью, потемнением мочи, развитием желтухи. Заболевание протекает доброкачественно, но в некоторых случаях наблюдается длительный холестаз и нарушение функции печени более 6 мес. [33].

Применение макролидов может приводить к увеличению интервала QT на ЭКГ и развитию пируэтной тахикардии, что связано со способностью макролидов блокировать калиевые каналы. Среди макролидов эритромицин (особенно при быстром внутривенном введении) и кларитромицин могут увеличивать продолжительность интервала QT в терапевтических концентрациях, в то время как рокситромицин и азитромицин требуют более высоких концентраций для возникновения изменения на ЭКГ [34]. Ретроспективный анализ серии случаев в США (156 случаев увеличения интервала QT с 1987 по 2000 г.) подтвердил тот факт, что макролиды имеют разный проаритмогенный потенциал, более половины случаев увеличения интервала QT было связано с применением эритромицина, 36% – кларитромицина и 11% – азитромицина [35].

К факторам риска развития кардиотоксического эффекта на фоне терапии макролидами относят пожилой возраст, высокие дозы, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совместное применение других лекарственных средств (ЛС), удлиняющих интервал QT [35]. Следует отметить, что почти все случаи удлинения интервала QT регистрировались у пациентов с наличием нескольких факторов риска (лекарственные взаимодействия с другими ЛС, удлиняющими интервал QT; женский пол; пожилой возраст; сопутствующие заболевания сердца; генетическая предрасположенность и электролитные нарушения) [36]. С целью предотвращения развития кардиотоксического эффекта у пациентов с факторами риска рекомендуется титрование дозы макролидов, ранняя коррекция дозы макролидов, мониторинг ЭКГ и исключение совместного назначения других ЛС, удлиняющих интервал QT. Применение кларитромицина может ассоциироваться с риском внезапной смерти у взрослых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца [37].

Эритромицин, кларитромицин и джозамицин метаболизируются в печени цитохромом CYP3A4. Совместный прием указанных макролидов с ингибиторами цитохрома CYP3A4, такими как производные нитроимидазола, верапамил, амиодарон, грейпфрутовый сок, ципрофлоксацин, норфлоксацин, хлорамфеникол, некоторые антидепрессанты и др., повышает риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе внезапной смерти [38].

Азитромицин не является субстратом цитохрома CYP3A4 и выводится печенью с желчью преимущественно в неизменном виде. Продукты метаболизма эритромицина и джозамицина выделяются преимущественно печенью, в то время как метаболит кларитромицина 14-гидроксикларитромицин, обладающий выраженной противомикробной активностью в отношении *Haemophilus influenzae*, выводится почками [39].

Азитромицин является одним из наиболее часто назначаемых антибиотиков у беременных женщин вследствие безопасности его применения, в том числе в первом триместре [40].

Клиническое исследование, включавшее 123 беременных женщины, принимавших азитромицин, а также группу контроля, подтвердило отсутствие дополнительных рисков внутриутробных пороков развития при 5-дневном курсе приема азитромицина [41]. Кларитромицин не может применяться у беременных ввиду отсутствия данных о его безопасности [42].

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МАКРОЛИДОВ

Азитромицин и кларитромицин стабильны при кислом pH. Как результат, их биодоступность значительно превышает таковую для эритромицина, пероральные формы не требуют покрытия кишечнорастворимой оболочкой. Быстрорастворимые формы таблеток и суспензии для приема внутрь могут использоваться пациентами независимо от приема пищи, что повышает удобство применения таких лекарственных форм. В то время как лекарственные формы азитромицина с медленным высвобождением должны приниматься исключительно на пустой желудок, а пролонгированные формы кларитромицина, наоборот, следует принимать с пищей [43].

В России разработана и разрешена к медицинскому применению лекарственная форма азитромицина в виде диспергируемых таблеток (Азитромицин ЭКСПРЕСС, производитель ОАО «Фармстандарт-Лексредства», ГК «Фармстандарт», Россия). Подтверждена биоэквивалентность данной лекарственной формы азитромицина оригинальному препарату зарубежного производства. Диспергируемые таблетки обладают рядом преимуществ: по сравнению с традиционными лекарственными формами (капсулы, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) при приеме диспергируемых таблеток снижен риск нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, Азитромицин ЭКСПРЕСС можно применять двумя способами: проглотить или растворить в воде и выпить полученную суспензию. Препарат показан как взрослым, так и детям старше 12 лет и с массой тела более 45 кг². Применение диспергируемых таблеток снижает вероятность развития антибиотикорезистентности [43]. Ключевым преимуществом данной лекарственной формы является оптимизированный фармакокинетический профиль: быстрое высвобождение и оптимальное распределение действующего вещества [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подъем заболеваемости респираторными инфекциями, связанными с *M. pneumoniae*, наблюдаемый в настоящее время во всем мире, подчеркивает особую актуальность оценки эффективности доступных антибактериальных препаратов, определения показаний для применения того или иного класса в зависимости от клинической ситуации

² Государственный реестр лекарственных средств. Азитромицин ЭКСПРЕСС. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=азитромицин%20ЭКСПРЕСС&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1,6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1.&token=21178bdc-1e77-48a5-876f-edc713e713a1>.

и эпидемиологических данных о резистентности патогена. Макролиды традиционно являются первой линией терапии микоплазменной инфекции нижних дыхательных путей в связи с их низкой, сравнительно с другими антимикробными препаратами, минимальной подавляющей концентрацией, низкой токсичностью и возможностью применения в педиатрической практике. Широкое использование антибиотиков класса макролидов не могло не привести к росту резистентности бактериальной флоры, однако Российская Федерация, в отличие от стран Азиатского региона, относится к странам с невысоким уровнем распространения

резистентных штаммов. Постоянно меняющаяся картина чувствительности респираторных патогенов к макролидам, механизмы резистентности микроорганизмов свидетельствуют о необходимости мониторинга эффективности применения тех или иных антибактериальных препаратов, а также выбора современных лекарственных форм (диспергируемых таблеток) с целью дальнейшей оптимизации существующих клинических рекомендаций.



Поступила / Received 15.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2025

Принята в печать / Accepted 03.03.2025

Список литературы / References

- Marsden PA, Woodhead M. Lower respiratory tract infection in the community: prognosis predictably difficult to predict. *Prim Care Respir J*. 2012;21(1):11–13. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2012.00018>.
- Рачина СА, Бобылев АА. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения. *Практическая пульмонология*. 2016;(2):20–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wwwjph>.
Rachina SA, Bobylev AA. Atypical Pathogens of Community-Acquired Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2016;(2):20–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wwwjph>.
- Kutty PK, Jain S, Diaz MH, Self WH, Williams D, Zhu Y et al. Clinical and Epidemiologic Features of *Mycoplasma pneumoniae* Infection Among Adults Hospitalized with Community-acquired Pneumonia. *Int J Med Sci*. 2024;21(15):3003–3009. <http://doi.org/10.7150/ijms.99233>.
- Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr*. 2024;183(3):1129–1136. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05366-6>.
- Li W, Wang BH, Chen BH, Sun Y, Li L, Xiang WQ et al. Coinfection of SARS-CoV-2 Omicron variant and other respiratory pathogens in children. *World J Pediatr*. 2024;20(1):92–96. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00744-4>.
- Meyer Sauter PM, Beeton ML, Uldum SA, Bossuyt N, Vermeulen M, Loens K et al. *Mycoplasma pneumoniae* detections before and during the COVID-19 pandemic: results of a global survey, 2017 to 2021. *Euro Surveill*. 2022;27(19):2100746. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2100746>.
- Wang X, Li M, Luo M, Luo Q, Kang L, Xie H et al. *Mycoplasma pneumoniae* triggers pneumonia epidemic in autumn and winter in Beijing: a multicenter, population-based epidemiological study between 2015 and 2020. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):1508–1517. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2078228>.
- Yamazaki T, Kenri T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Japan and Therapeutic Strategies for Macrolide-Resistant *M. pneumoniae*. *Front Microbiol*. 2016;7:693. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00693>.
- Edouard S, Boughammoura H, Colson P, La Scola B, Fournier PE, Fenollar F. Large-Scale Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Marseille, France, 2023–2024. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(7):1481–1484. <https://doi.org/10.3201/eid3007.240315>.
- Nordholm AC, Søborg B, Jokelainen P, Lauenborg Møller K, Flink Sørensen L, Grove Krause T et al. *Mycoplasma pneumoniae* epidemic in Denmark, October to December, 2023. *Euro Surveill*. 2024;29(2):2300707. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.2.2300707>.
- Upadhyay P, Singh V. *Mycoplasma pneumoniae* Outbreak in 2023: Post-pandemic Resurgence of an Atypical Bacterial Pathogen. *Cureus*. 2024;16(4):e58757. <https://doi.org/10.7759/cureus.58757>.
- Cillóniz C, Torres A, Niederman M, van der Eerden M, Chalmers J, Welte T, Blasi F. Community-acquired pneumonia related to intracellular pathogens. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1374–1386. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4394-4>.
- Dégrange S, Cazanave C, Charron A, Renaudin H, Bébér C, Bébér CM. Development of Multiple-Locus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis for Molecular Typing of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2009;47(4):914–923. <https://doi.org/10.1128/jcm.01935-08>.
- Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2002;34(4):482–492. <https://doi.org/10.1086/324626>.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;369(9560):482–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60235-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60235-9).
- Cetin ES, Gunes H, Kaya S, Aridogan BC, Demirci M. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins among clinical staphylococcal isolates in a Turkish university hospital. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010;43(6):524–529. [https://doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60081-3](https://doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60081-3).
- Xiao L, Ratliff AE, Crabb DM, Mixon E, Qin X, Selvarangan R et al. Molecular Characterization of *Mycoplasma pneumoniae* Isolates in the United States from 2012 to 2018. *J Clin Microbiol*. 2020;58(10):e00710-20. <https://doi.org/10.1128/jcm.00710-20>.
- Kenri T, Suzuki M, Sekizuka T, Ohya H, Oda Y, Yamazaki T et al. Periodic Genotype Shifts in Clinically Prevalent *Mycoplasma pneumoniae* Strains in Japan. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:385. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00385>.
- Shah SS. *Mycoplasma pneumoniae* as a Cause of Community-Acquired Pneumonia in Children. *Clin Infect Dis*. 2019;68(1):13–14. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy421>.
- Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):747–809. <https://doi.org/10.1128/cmr.00114-16>.
- Yan C, Xue GH, Zhao HQ, Feng YL, Cui JH, Yuan J. Current status of *Mycoplasma pneumoniae* infection in China. *World J Pediatr*. 2024;20(1):1–4. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00783-x>.
- Яковлев СВ (ред.). *Рациональная антимикробная фармакотерапия*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Литтлпра; 2023. 896 с. <https://doi.org/10.33029/4235-0374-1-ANT-2023-1-896>.
- Kutty PK, Jain S, Taylor TH, Bramley AM, Diaz MH, Ampofo M et al. *Mycoplasma pneumoniae* Among Children Hospitalized With Community-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2019;68(1):5–12. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy419>.
- Meyer Sauter PM, Theiler M, Buettcher M, Seiler M, Weibel L, Berger C. Frequency and Clinical Presentation of Mucocutaneous Disease Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children With Community-Acquired Pneumonia. *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):144–150. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3602>.
- Golkar T, Zieliński M, Berghuis AM. Look and Outlook on Enzyme-Mediated Macrolide Resistance. *Front Microbiol*. 2018;9:1942. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01942>.
- Svetlov MS, Vázquez-Laslop N, Mankin AS. Kinetics of drug-ribosome interactions defines the efficacy of macrolide antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(52):13673–13678. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717168115>.
- Лазарева НБ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ, Бондаренко ДА, Савинцева ДД. Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология*. 2019;(1):66–75. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/fqnsfw>.
Lazareva NB, Rebrova EV, Ryazanova AY, Bondarenko DA, Savintseva DD. Macrolides: Modern Position in Pulmonological Practice. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2019;(1):66–75. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/fqnsfw>.
- Sigl WJ, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420–432. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b>.
- Dar-Odeh N, Elsayed S, Babkair H, Abu-Hammad S, Althagafi N, Bahabri R et al. What the dental practitioner needs to know about pharmacotherapeutic modalities of COVID-19 treatment: A review. *J Dent Sci*. 2021;16(3):806–816. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.11.007>.
- Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Лещенко ИВ, Рачина СА и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2024. 73 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/654_2.
- Goycochea-Valdivia WA, Ares Alvarez J, Conejo Fernández AJ, Jiménez Jiménez AB, Maté Cano I, de Jesús Reinoso Lozano T et al. Position statement of the Spanish Society of Paediatric Infectious diseases on the diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *An Pediatr*. 2024;101(1):46–57. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2024.05.014>.
- Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD011825. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011825.pub2>.
- Moseley RH. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In: Kaplowitz N, DeLeve LD (eds.). *Drug-induced Liver Disease*. 3rd ed.

- Amsterdam: Elsevier; 2013, pp. 463–482. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387817-5.00026-1>.
34. Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, Sawada Y, Iga T. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(10):2630–2637. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.10.2630-2637.2000>.
 35. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis*. 2002;35(2):197–200. <https://doi.org/10.1086/340861>.
 36. Inghammar M, Nibell O, Pasternak B, Melbye M, Svanström H, Hviid A. Long-Term Risk of Cardiovascular Death With Use of Clarithromycin and Roxithromycin: A Nationwide Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2018;187(4):777–785. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx359>.
 37. Лазарева НБ, Ших ЕВ, Реброва ЕВ. Перспективы длительного применения макролидных антибиотиков при бронхоэктазах у детей: вопросы и ответы. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(2):166–169. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1884>.
Lazareva NB, Chikh EV, Rebrova EV. Outcomes of the Long-Term Administration of Macrolide Antibiotics in Children With Bronchiectases: Frequently Asked Questions. *Current Pediatrics*. 2018;17(2):166–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1884>.
 38. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1089–1096. <https://doi.org/10.1056/nejmoa040582>.
 39. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2007;29(6):687–710. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31815c16f5>.
 40. Cluver C, Novikova N, Eriksson DO, Bengtsson K, Lingman GK. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD010485. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010485.pub2>.
 41. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006;6:18. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-6-18>.
 42. Keskin-Arslan E, Erol H, Uysal N, Karadas B, Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following maternal macrolide use: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2023;115:124–146. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.12.003>.
 43. Chen Y, Ye L, Mei J, Tian M, Xu M, Jin Q et al. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Formulations of Azithromycin Tablets: A Randomized, Single-Dose, Three-Period, Crossover Study in Healthy Chinese Volunteers Under Fasting and Fed Conditions. *Drugs R D*. 2024;24(2):201–209. <https://doi.org/10.1007/s40268-024-00464-8>.
 44. Зырянов СК, Байбулатова ЕА. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3–4):81–91. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132>.
Zyryanov SK, Baibulatova EA. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3–4):81–91. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132>.
 45. 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>.
Vizel AA, Vizel IYu, Zalilova AS. Azithromycin: Antibiotic and not only... *Meditinskiiy Sovet*. 2024;18(20):168–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-375>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Б. Лазарева

Написание текста – Н.Б. Лазарева, С.А. Соловьева

Сбор и обработка материала – Н.Б. Лазарева, С.А. Соловьева, А.С. Ермолаева, М.Е. Андреева

Обзор литературы – Н.Б. Лазарева, С.А. Соловьева

Анализ материала – Н.Б. Лазарева, С.А. Соловьева

Редактирование – Н.Б. Лазарева, А.С. Ермолаева, М.Е. Андреева

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Б. Лазарева

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia B. Lazareva

Text development – Natalia B. Lazareva, Svetlana S. Solovieva

Collection and processing of material – Natalia B. Lazareva, Svetlana S. Solovieva, Anna S. Ermolaeva, Maria E. Andreeva

Literature review – Natalia B. Lazareva, Svetlana S. Solovieva

Material analysis – Natalia B. Lazareva, Svetlana S. Solovieva

Editing – Natalia B. Lazareva, Anna S. Ermolaeva, Maria E. Andreeva

Approval of the final version of the article – Natalia B. Lazareva

Информация об авторах:

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Соловьева Светлана Александровна, к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; soloveva_s_a@staff.sechenov.ru

Ермолаева Анна Саввична, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ermolaeva_a_s_1@staff.sechenov.ru

Андреева Мария Евгеньевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; lukienko_m_e@student.sechenov.ru

Information about the authors:

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Svetlana S. Solovieva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; soloveva_s_a@staff.sechenov.ru

Anna S. Ermolaeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ermolaeva_a_s_1@staff.sechenov.ru

Maria E. Andreeva, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lukienko_m_e@student.sechenov.ru

Опыт применения комбинированных мукоактивных препаратов при ведении пациентов с продуктивным кашлем

Н.В. Орлова, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, vrach315@yandex.ru

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

Резюме

Кашель является распространенным симптомом при респираторных заболеваниях. Образование слизи в дыхательных путях и кашлевой рефлекс связаны с физиологической защитной функцией. Продуктивный кашель при воспалительных заболеваниях обусловлен гиперсекрецией слизи, что может приводить к нарушению мукоцилиарного клиренса, увеличению риска инфекции, окклюзии дыхательных путей, снижению эффективности терапии, выраженному нарушению качества жизни и другим осложнениям. В статье приведены клинические случаи острого бронхита и обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), демонстрирующие тактику ведения, включая подходы к антибактериальной терапии, а также эффективность применения комбинированных мукоактивных препаратов при продуктивном кашле. Клинический случай острого бронхита демонстрирует излечение без применения антибактериальной терапии и эффективность комбинированного муколитического препарата для облегчения продуктивного кашля. На примере клинического случая обострения ХОБЛ разобраны критерии назначения антибактериальной терапии, а также эффективность назначения комбинированного мукоактивного препарата для облегчения кашля и улучшения откашливания мокроты. Обоснованность и эффективность применения комбинированных мукоактивных препаратов, приведенные в клинических случаях, сопоставлены с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями. Приведены результаты клинических исследований, доказавших эффективность применения фиксированной комбинации препаратов сальбутамол + бромгексин гидрохлорид + гвайфенезин при продуктивном кашле, а также улучшение характеристик мокроты по сравнению с другими группами комбинаций муколитических препаратов.

Ключевые слова: продуктивный кашель, острый бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, комбинированные мукоактивные препараты, сальбутамол, бромгексин, гидрохлорид, гвайфенезин

Для цитирования: Орлова НВ. Опыт применения комбинированных мукоактивных препаратов при ведении пациентов с продуктивным кашлем. *Медицинский совет*. 2025;19(9):192–199. <https://doi.org/10.21518/ms2025-188>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using combined mucoactive drugs in the management of patients with productive cough

Natalia V. Orlova, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, vrach315@yandex.ru

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

Abstract

Cough is a common symptom of respiratory diseases. The formation of mucus in the respiratory tract and the cough reflex are associated with a physiological protective function. Productive cough in inflammatory diseases is caused by hypersecretion of mucus, which can lead to impaired mucociliary clearance, increased risk of infection, airway occlusion, decreased therapy effectiveness, severe impairment of quality of life, and other complications. The article presents clinical cases of acute bronchitis and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, demonstrating management tactics, including approaches to antibacterial therapy, as well as the effectiveness of combined mucoactive drugs for productive cough. A clinical case of acute bronchitis demonstrates a cure without the use of antibacterial therapy and the effectiveness of the combined mucolytic drug salbutamol + bromhexine hydrochloride + guaifenesin to relieve productive cough. Using the example of a clinical case of COPD exacerbation, the criteria for prescribing antibacterial therapy, as well as the effectiveness of prescribing a combined mucoactive drug to relieve cough and improve sputum expectoration, are analyzed. The validity and effectiveness of the use of combined mucoactive drugs, given in clinical cases, are compared with domestic and foreign clinical recommendations. The results of clinical studies that have proven the effectiveness of using a fixed combination of salbutamol + bromhexine hydrochloride + guaifenesin for productive cough, as well as improved sputum characteristics compared with other groups of mucolytic drug combinations, are presented.

Keywords: productive cough, acute bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, combined mucoactive drugs, salbutamol, bromhexine hydrochloride, guaifenesin

For citation: Orlova NV. Experience of using combined mucoactive drugs in the management of patients with productive cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):192–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-188>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является одним из наиболее распространенных симптомов, сопровождающих заболевания дыхательной системы. При острых респираторных вирусных инфекциях кашель встречается часто и обычно проходит самостоятельно, однако у некоторых людей постинфекционный кашель может сохраняться в течение нескольких месяцев. Большинство обзоров и рекомендаций посвящены хроническому кашлю, который может сопровождать заболевания месяцы и годы и значительно снижать качество жизни пациентов. Хронический кашель поражает около 10% взрослых в различных группах населения. Хронический кашель может наблюдаться не только при заболеваниях дыхательной системы, но и при поражении других органов и систем [1].

Кашель выполняет важную защитную функцию в дыхательных путях у здоровых людей и пациентов, он необходим для выведения чрезмерного выделения мокроты из дыхательных путей, предотвращения аспирации и защиты от вдыхаемых раздражителей. Кашель является рефлекторным актом в ответ на раздражение кашлевых рецепторов, которые локализируются в дыхательных путях, а также в диафрагме, сердце, пищеводе и других органах. Индукция кашлевых рецепторов приводит к опосредованной стволом головного мозга активации двигательных путей кашля. Кашель состоит из 3 дыхательных фаз: первая короткая фаза вдоха – наполнение легких воздухом; вторая фаза компрессии, характеризующаяся сокращением мышц выдоха при относительном закрытии голосовой щели, необходимого для повышения внутрилегочного давления; и третья фаза выдоха, во время которой голосовая щель открывается и происходит высокоскоростной выдох [2]. Кашель чрезмерной интенсивности может приводить к осложнениям, которые включают недержание мочи, боль, нарушение сна, нарушение речи, тревогу и депрессию, снижение качества жизни и нетрудоспособность. Реже встречаются такие осложнения, как обморок и травма головы, кровоизлияния, грыжа, перелом ребер.

Кашель в зависимости от наличия мокроты разделяется на непродуктивный и продуктивный. Кашель считается продуктивным при выработке мокроты 30 мл или более в течение 24 ч. Мокрота – это общий термин для выделений, отхаркиваемых из нижних дыхательных путей. После превышения физиологической выделительной способности мукоцилиарного транспорта секрет, оставшийся в дыхательных путях, стимулирует кашлевые рецепторы и выводится в виде мокроты при кашле [3]. Образование слизи в дыхательных путях связано с физиологической защитной функцией: увлажнение дыхательных путей, физический барьер против инфекционных агентов, токсинов и аллергенов, врожденная система иммунитета слизистых оболочек. Мукоцилиарный клиренс обеспечивается за счет взаимодействия реснитчатых и секреторных клеток. Секреторные клетки выделяют слизь, противомикробные, иммуномодулирующие и защитные молекулы. Псевдостратифицированный реснитчатый

бронхиальный эпителий содержит смесь бокаловидных, реснитчатых и базальных клеток. Биение ресничек продвигает слой вязкоэластичного геля от нижних дыхательных путей к гортани. Далее патогенные микроорганизмы и вдыхаемые инородные частицы, попадающие в верхние дыхательные пути, выводятся при кашле или глотании. Поверхность просвета дыхательных путей покрыта многофазной пленкой слизи, состоящей из верхнего слоя геля и нижнего слоя жидкого золя. Верхний слой геля состоит из воды, муцинов, лактоферрина и различных пептидов, а нижний слой золя, или перилимфарной жидкости, в основном состоит из воды. Эти два слоя действуют как защитный барьер [4].

Продуктивный кашель при воспалительных заболеваниях, например, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обусловлен чрезмерным выделением слизи в дыхательных путях из-за гиперсекреции слизи из бокаловидных клеток и снижением механизмов клиренса дыхательных путей. Мокрота от 25 до 50% пациентов с ХОБЛ является переносчиком *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и других бактерий. Воздействие сигаретного дыма или патогенных микроорганизмов приводит к повышенной транскрипции генов муцина из-за активации рецептора эпидермального фактора роста воспалительными клетками, что может вызвать гиперплазию бокаловидных клеток, уменьшить количество реснитчатых клеток, снизить защитную функцию, эвакуацию слизи и при этом увеличить ее продукцию. В свою очередь, эти механизмы увеличивают риск инфекции дыхательных путей, воспаления и фиброза. Эффективность бьющихся ресничек частично зависит от реологии слоя слизи, в контакте с которым они находятся. У пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей в слизи наблюдается большое количество нейтрофильной эластазы, сериновой протеазы, продуцируемой нейтрофилами, что повышает вязкость слизи и нарушает ее эвакуацию. Это способствует повреждению ресничек, нарушению их функции и приводит к секреции и высвобождению муцина, метаплазии секреторных клеток и гиперплазии дыхательных путей, нарушению клиренса с последующей окклюзией дистальных дыхательных путей, слабости дыхательных мышц и неэффективному кашлю [5].

Общий объем слизи, выводимой за сутки, по разным оценкам составляет 10–50 мл. Это количество может увеличиваться до 200 мл у лиц с хроническим бронхитом во время обострения. При продуктивном кашле с целью улучшения эвакуации мокроты применяют секретомоторные препараты, которые разделяют на мукокинетики, оказывающие рефлекторное действие (термопсис, ипекакуана, алтей и др.) и мукогидратанты, оказывающие релаксационное действие (эфирные масла (чабрец, анис, сосна, эвкалипт), йодид калия, йодид натрия); муколитики и мукокорректоры, которые включают препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета: вазициноиды (бромгексин, амброксол), гвайфенезин, карбоцистеин. Препараты, действующие в просвете бронхов, разделяют на препараты, механизм действия которых

оказывается через дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов (ацетилцистеин, эрдостеин) и препараты, механизм действия которых оказывается через пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты (протеолитические ферменты – трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа) (рис. 1) [6]. Наибольшим эффектом обладают препараты смешанного действия – комбинированные [7].

Рассмотрим эффективность назначения противовоспалительных препаратов в комплексной терапии острого бронхита и обострения ХОБЛ на примере клинических случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент В. 20 лет, студент, обратился в поликлинику с жалобами на мучительный кашель с трудноотделяемой желтоватой мокротой, затрудненное дыхание, подъем температуры до 37,4 °С. Считает себя больным 10 дней, заболел остро, когда появились температура 37,7 °С, головная боль, першение и боль в горле, насморк. Самостоятельно принимал 2 дня парацетомол для снижения температуры, терафлю, сосудосуживающие назальные капли, продолжал посещать занятия в институте. В течение следующих дней температура была 37,1 °С, выраженность симптомов снижалась. За 3 дня до вызова врача появился сухой надсадный мучительный кашель. Накануне при кашле стала откашливаться желтоватая вязкая мокрота, вечером отмечался подъем температуры до 37,4 °С.

Из анамнеза жизни: хронических заболеваний нет, ежегодно вакцинируется против гриппа и COVID-19, аллергических реакций на медикаментозные препараты нет, вредных привычек нет.

При осмотре общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 37,3 °С. Сатурация 95%. Телосложение нормостеническое, кожа обычной окраски. Дыхание через нос затрудненное, выделения слизистые,

прозрачные, в умеренном количестве. Зев гиперемирован, миндалины без налета, цианоз губ отсутствует. Отеков нет, лимфатические узлы не увеличены. Форма грудной клетки нормостеническая. Дыхание смешанное, ЧДД = 22 в мин. Перкуторно над легкими притупления звука нет, определяется звук с коробочным оттенком. Аускультативно жесткое дыхание, сухие диффузные свистящие и жужжащие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС = 95 в мин. Язык розовый, налета нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени при пальпации не выходит из-под реберной дуги, безболезненный, консистенция без патологий. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон, мочевого пузыря не увеличен, мочеточники безболезненны. Предварительный диагноз: острый бронхит.

По данным инструментальных и лабораторных исследований лейкоциты $9,5 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ 26 мм/ч. СРБ 10 мг/л. В общем анализе мочи патологии не выявлено. Посев мокроты не проводился, т.к. при остром бронхите микробиологические исследования рутинно не проводятся. Рентген грудной клетки: легочные поля не увеличены, очаговых изменений нет, определяется расширение и нечеткость рисунка корней. Боковые синусы свободные. Диафрагма соответствует нижнему контуру. Средостение без особенностей.

Отсутствие притупления при перкуссии, влажных хрипов при аускультации легких, лейкоцитоза, значительного повышения СОЭ, отсутствие очаговых изменений на рентгенографии легких позволяет исключить внебольничную пневмонию. Пульсоксиметрия исключила признаки дыхательной недостаточности. Клиническая картина, субфебрильная температура, отсутствие лейкоцитоза, незначительное повышение СОЭ и СРБ позволяют предположить вирусную этиологию заболевания.

Диагноз – «Основное заболевание: острый бронхит неуточненный. Обструктивный синдром, ДН – 0».

● **Рисунок 1.** Препараты, применяемые для лечения продуктивного кашля

● **Figure 1.** Drugs used to treat productive cough



Лечение сформировано на основе клинических рекомендаций ведения пациентов с острым бронхитом [8]:

- домашний режим;
- употребление жидкости (предпочтительнее витаминизированное питье) в объеме около 3000 мл/сут (30 мл × 75 кг плюс 500–700 мл «на болезнь»);
- использование дома увлажнителя воздуха;
- дыхательная гимнастика;
- при повышении температуры выше 38 °С показаны нестероидные противовоспалительные препараты;
- антибактериальную терапию при неосложненных вирусных бронхитах не применяют;
- наличие проведенной иммунопрофилактики и отсутствие выраженного интоксикационного синдрома позволяют исключить грипп, поэтому специфическая противовирусная терапия не показана;
- применение ингаляционных кортикостероидов у пациентов с острым бронхитом не рекомендовано;
- при остром бронхите, протекающем с продуктивным кашлем, назначение противокашлевых средств не рекомендовано, т. к. их назначение может сопровождаться нарушением мукоцилиарного клиренса;
- при наличии продуктивного кашля рекомендовано назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты;
- рутинное применение бронхолитиков при остром бронхите не рекомендовано, однако, учитывая наличие у пациента мучительного кашля и бронхообструктивного синдрома целесообразно использование комбинированного муколитического препарата, включающего бронхорасширяющий компонент.

Повторный визит был назначен через неделю. Со слов больного, при начале приема комбинированного препарата, соблюдении питьевого режима, выполнении дыхательной гимнастики и других рекомендаций улучшение состояния отмечалось на 2-й день. Кашель стал менее мучительным, мокрота отходила свободно. Температура на 2-й день нормализовалась. При осмотре на приеме состояние удовлетворительное, температура нормальная, жалобы на кашель и одышку не беспокоят. Температура 36,7 °С. Дыхание при аускультации везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в мин. Пациент был выписан на учебу. Таким образом, приведенный клинический случай острого бронхита демонстрирует положительную динамику и излечение острого бронхита без применения антибактериальной терапии, эффективность комбинированного муколитического препарата для облегчения продуктивного кашля.

Острый бронхит – это клинический термин, означающий самоизлечивающееся воспаление крупных дыхательных путей легкого, характеризующееся кашлем без пневмонии, которая диагностируется путем фокальной консолидации при осмотре или рентгенографии грудной клетки. Острый бронхит вызывается вирусами (~50% риновирусной инфекции) не менее чем в 90% случаев [9]. Изучение эффективности назначения при остром бронхите антибактериальной терапии и противокашлевых препаратов изучалось в многочисленных исследованиях,

большинство из которых показали отсутствие целесообразности назначения антибиотиков. С.С. Butler et al. провели наблюдение с участием 3402 пациентов из 13 европейских стран с острым кашлем. Тремя наиболее распространенными симптомами, помимо острого кашля (99,7%, n = 3358), были общее плохое самочувствие (80%, n = 2698) и выделение мокроты (77%, n = 2592). Средняя температура составила 36,8 °С (стандартное отклонение 1,59). Назначение антибиотиков варьировалось от 20 до 90% (53% в среднем) с большими различиями в классах назначаемых антибиотиков. Был сделан вывод, что различия в клинической картине не объясняют значительных различий в назначении антибиотиков при остром кашле в Европе. Вариации в назначении антибиотиков не связаны с клинически значимыми различиями в выздоровлении [10]. Современные клинические рекомендации не поддерживают лечение острого бронхита антибиотиками, однако до 85% случаев ошибочно лечатся антибиотиками, что не оказывает никакого влияния на выздоровление. Кроме того, неправильное использование антибиотиков создает возможность возникновения неблагоприятных побочных эффектов, а также способствует развитию устойчивости к антибиотикам [11, 12]. В Рекомендациях Немецкого респираторного общества по диагностике и лечению взрослых, страдающих острым, подострым и хроническим кашлем указывается, что антибиотикотерапия при остром бронхите показана лишь в немногих исключительных случаях (у пожилых и коморбидных пациентов), а отхаркивающие средства могут привести к субъективному улучшению кашля [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С. 58 лет вызвал на дом врача из поликлиники. Жалобы на повышение температуры до 37,8 °С, кашель с зеленоватой вязкой мокротой, одышку. Из-за мучительного кашля 2 ночи не может спать. Считает себя больным около 3 дней, в течение которых стал беспокоить постоянный мучительный кашель, сильная одышка, температура к вечеру поднималась до 38,4°С. Вызывал СМП, но от предложенной госпитализации отказался, самостоятельно принимал сумамед, мукалтин. Использовал ингалятор ипратропия бромидом до 3 раз в сут., который уменьшал одышку, но не полностью. Мокрота сначала была слизистая, прозрачная, постепенно стала желтоватой, а затем приобрела зеленоватый оттенок, откашливалась с трудом. Пациент отмечает, что кашель его беспокоит ежедневно около последних 10 лет, преимущественно в утреннее время. В поликлинике 5 лет назад был выставлен диагноз ХОБЛ. Обострения заболевания последние 2 года бывают 1 раз в год, преимущественно в зимний период, сопровождаются подъемом температуры до 38 °С, усилением одышки, кашля и выделения мокроты. Эти эпизоды пациент расценивал как простуду, лечился амбулаторно, по назначению врача принимал антибиотики, название которых указать не может. Отмечает, что между обострениями чувствует себя удовлетворительно, при возникновении одышки использует ингалятор

ипратропия бромид. В течение 20 лет работает газовой ком на улице и в закрытых помещениях, отмечает воздействие низких температур при работе в зимний период. Стаж курения более 40 лет по 1–1,5 пачки в сут. (индекс курения примерно 25 пачка/лет). При осмотре общее состояние средней тяжести. Область глотки розовая, не воспаленная, дыхание через нос свободное. Язык розовый. Кожные покровы обычной окраски, акроцианоз. Периферических отеков нет. Грудная клетка эмфизематозная, расширена в поперечнике, перкуторно над легкими определяется легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно: в легких дыхание ослабленное. Выслушиваются разнокалиберные сухие хрипы по всем полям легких, усиливающиеся при форсированном дыхании, выдох удлинен. ЧДД 22 в мин. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов нет. ЧСС – 92 в мин, АД – 130/80 мм рт. ст. Сатурация периферической крови (SaO₂) – 92%, при незначительной физической нагрузке – 90%. Живот мягкий, безболезненный, печень перкуторно не увеличена, нижний край не выступает за край реберной дуги, безболезненный. Симптом Пастернацкого с двух сторон отрицательный. ИМТ – 23 кг/м². САТ-тест составил 17 баллов, Modified Medical Research Council (mMRC) – 2-й степени. Лабораторные данные: лейкоциты 12,5 × 10⁹/л, СОЭ 46 мм/ч. СРБ 45 мг/л. КТ грудной клетки: исследование выполнено с толщиной срезов 0,3 мм, контрастное усиление не проводилось. Доза 4,61 мЗв, аппарат Prime. Описание: на фоне диффузной центрилобулярной эмфиземы легочной ткани, фиброзных изменений «свежих» очагово-инфильтративных изменений не выявлено. Корни легких структурные, не деформированные, не расширенные. Свободная жидкость в плевральных полостях не определяется. Плевра – листки плевры не утолщены. Трахея и крупные бронхи воздушны, просвет не деформирован, видимых патологических образований не выявлено. Органы средостения визуализируются отчетливо, не смещены. Сердце расположено обычно, не увеличено в размерах, жидкости в перикарде нет. Лимфатические узлы средостения, корней легких, подмышечные не изменены. Мягкие ткани – патологических изменений

не выявлено. Костные структуры грудной клетки: свежих травматических изменений не выявлено. Эмфизема легких, участки пневмофиброза (рис. 2).

Результаты спирометрии (амбулаторное обследование год назад): ОФВ₁ 54%; ОФВ₁/ФЖЕЛ 61% от должных значений, функциональная проба с сальбутамолом отрицательная.

Диагноз – «ХОБЛ среднетяжелая, с выраженными симптомами, эмфизематозный фенотип, с редкими обострениями, MMRC 2-й степени, САТ 17 баллов (GOLD B), обострение умеренной степени тяжести. Эмфизема легких, диффузный пневмофиброз. ДН II».

Лечение и его обоснование: пациент отказывается от госпитализации. Решение лечения амбулаторно обосновано следующими факторами: продолжительность заболевания 3 дня, ЧДД менее 24 в мин, ЧСС менее 95 уд/мин, SpO₂ более 92%. Диагноз внебольничной пневмонии по данным рентгенографии был снят [8].

Всем пациентам с обострением ХОБЛ рекомендуется назначение ингаляционных бронходилататоров. Поскольку у пациента ингалирование ипратропия бромида полностью не снимало одышку, была назначена двойная бронходилатирующая комбинация КДБА/КДАХ фенотерол и ипратропия бромид – беродуал с помощью небулайзера 3–4 раза в день 10 дней. Дыхательная гимнастика, постельный режим [8].

Выработка зеленой (гнойной) мокроты является высокочувствительным (94,4%) и специфичным (77%) фактором бактериальной флоры. Поэтому в руководствах рекомендуется лечение антибиотиками после изменения количества или цвета мокроты. Учитывая наличие температуры, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение СРБ, признаки гнойности мокроты, обострение было расценено как бактериальное, вследствие чего была назначена антибактериальная терапия: левофлоксацин 500 мг 2 раза в день 10 дней [8].

Через 3 дня пациенту осуществлен актив на дом. Состояние пациента относительно удовлетворительное. Отмечает улучшение самочувствия. Снижение температуры тела до 37,3 °С при вечернем измерении. Значительное снижение выраженности одышки, облегчение кашля,

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов грудной клетки

● **Figure 2.** Computed tomography of the chest organs



улучшение отхождения мокроты. Аускультативная картина в легких сохраняется, несколько уменьшилось количество сухих хрипов. ЧДД 20 в мин, ЧСС 85 в мин.

При объективном осмотре в поликлинике (визит на 10-й день заболевания) состояние удовлетворительное, в легких дыхание жесткое, единичные сухие хрипы в нижних отделах. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС – 68 в мин, АД – 120/70 мм рт. ст. В покое и при физической нагрузке SaO_2 – 96%. MMRC – 1, CAT – 7 баллов. В контрольных анализах крови отсутствие лейкоцитоза, СОЭ 18 мм/сек, СРБ 10 мг/л.

Рекомендовано: антихолинэргический препарат длительного действия тиотропия бромид моногидрат 18 мкг (капс.) по 1 капс/сут в одно и то же время в виде ингаляций с помощью ингалятора HandiHaler®, формотерола фумарата дигидрат 12 мкг 2 раза в сут. В связи с тем, что риск обострений низкий, прием ингаляционных глюкокортикостероидов рекомендован не был. Рекомендован отказ от курения, вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа. Клинический случай демонстрирует эффективность антибактериальной терапии обострения ХОБЛ бактериальной этиологии в комплексе с комбинированным муколитическим препаратом.

ОБСУЖДЕНИЕ

При ХОБЛ кашель отмечается у 70% пациентов. При обострении ХОБЛ кашель усиливается, мокрота приобретает желтоватый или зеленоватый оттенок, становится обильнее. Нарушение очищения дыхательных путей в случае вязкой трудноотделяемой мокроты приводит к задержке слизи и колонизации бактериями, что вызывает воспаление и повреждение легких. Гиперсекреция слизи может увеличивать число обострений ХОБЛ, препятствует работе дыхательных путей и нарушает газообмен, что утяжеляет течение заболевания. Распространенность кашля, наряду с предполагаемой ролью слизи в патогенезе ХОБЛ, обуславливает необходимость его симптоматического лечения. Рекомендации Немецкого респираторного общества по диагностике и лечению взрослых, страдающих острым, подострым и хроническим кашлем подчеркивают, что основная цель контроля мокроты должна быть направлена на снижение вязкости слизи, поддержание нормальной скорости секреции слизи и расширение бронхов для обеспечения эффективного клиренса. За счет увеличения объема секрета (отхаркивающие средства) и снижения вязкости (муколитики) мукоактивные препараты, облегчающие бронхиальный клиренс, удаляют вязкую слизь. В доклинических исследованиях большинство мукоактивных препаратов демонстрируют дополнительные свойства (противовоспалительные, антиоксидантные, местноанестезирующие, противовирусные), которые могут быть ответственны за их эффективность. В Германии чаще всего используются амброксол и N-ацетилцистеин, в англоязычных странах – гвайфенезин и йодид калия [12].

Эффективность применения отхаркивающих средств при лечении кашля продемонстрирована в многочисленных

исследованиях. Одним из примеров является Общенациональное исследование в Корее по изучению схем назначения и облегчения симптомов противокашлевых и отхаркивающих средств у пациентов с кашлем. Были обследованы 4 206 016 человек, острый бронхит был у 1 254 603 человек, ХОБЛ – у 13 974 человек, также были пациенты с другими респираторными заболеваниями. Противокашлевые и отхаркивающие средства в различных комбинациях получали 420 602 человека. В группу острого кашля вошли пациенты, которым были назначены лекарства в течение 4 нед. после постановки первоначального диагноза, в группу хронического кашля вошли пациенты, которым были назначены лекарства в течение 16 нед. после постановки первоначального диагноза. По итогам исследования был сделан вывод, что компонентами препарата, обеспечивающими наиболее высокие показатели облегчения симптомов, были «отхаркивающие средства без комбинации с препаратами, подавляющими кашель» в группах острого (84,3%) и хронического (70,4%) кашля. Отхаркивающие средства играют решающую роль в облегчении респираторного дискомфорта, вызванного присутствием вязкой мокроты у пациентов. Они разжижают мокроту и способствуют ее выведению из дыхательных путей. Длительное применение противокашлевых и отхаркивающих средств приводит к нежелательным явлениям, таким как сонливость, головокружение, тошнота и запоры. При постоянном кашле в отсутствие эффективности отхаркивающих препаратов необходимо дополнительное диагностическое обследование, а не увеличение дозировки лекарств и сроков их назначения [14].

Комбинированные мукоактивные препараты, как правило, обладают мультитропным действием, противовоспалительным эффектом, нормализуют реологические свойства мокроты, улучшают мукоцилиарный клиренс, расширяют бронхи, улучшают дренаж мокроты. Комбинированное лекарственное средство оказывает следующее симптоматическое действие: бронхолитическое, отхаркивающее и муколитическое. Эти эффекты играют решающую роль в лечении кашля, воздействуя на различные аспекты респираторных заболеваний. Показаниями к применению являются острые респираторные заболевания вирусной и бактериальной этиологии – острый бронхит, острый трахеобронхит, пневмония, а также хронические заболевания: ХОБЛ, кашлевой вариант бронхиальной астмы.

Основные действующие вещества комбинированного препарата: сальбутамола сульфат, бромгексина хлорид, гвайфенезин.

Сальбутамола сульфат обладает бронхорасширяющим эффектом за счет стимулирования бета-2-адренорецепторов бронхов, предупреждает или устраняет спазм бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких. β_2 -агонисты адренорецепторов усиливают клиренс альвеолярной эпителиальной жидкости и увеличивают мукоцилиарный клиренс, обладают противовоспалительным эффектом, подавляя высвобождение провоспалительных медиаторов из макрофагов,

подавляют высвобождение медиаторов тучных клеток (таких как гистамин и лейкотриены) из легких человека, снижают уровень провоспалительных медиаторов (хемокинов, цитокинов) в легких, снижают экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и уменьшают накопление нейтрофилов в легких, снижают проницаемость эндотелия и увеличивают продукцию сурфактанта [15].

Использование бронходилататоров играет центральную роль в лечении ХОБЛ. Бронходилататоры расслабляют тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей, снижают активность дыхательных мышц, улучшают вентиляцию. Снижают сопротивление дыхательных путей и эластичную нагрузку на мышцы вдоха при постоянной нагрузке [16]. В настоящее время доступны 3 класса бронходилататоров: бета-2-агонисты, антихолинергетики и метилксантины. Они могут использоваться отдельно или в сочетании друг с другом. В то время как муколитики и отхаркивающие средства в первую очередь работают на разжижение и стимулирование выведения слизи, бронходилататоры фокусируются на открытии дыхательных путей путем расслабления гладкой мускулатуры бронхов, что также способствует выведению мокроты [17].

Гвайфенезин – муколитическое средство, уменьшает поверхностное натяжение структур бронхолегочного аппарата; стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, деполимеризует кислые мукополисахариды, значительно снижает выработку муцина, снижает вязкость мокроты, активирует цилиарный аппарат бронхов, облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный [18]. Применение перорального гвайфенезина стимулирует рецепторы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта с помощью желудочно-легочного рефлекса. Повышенная стимуляция блуждающего нерва в желудке и последующая активность блуждающего нерва в дыхательных путях могут способствовать эффективности мукоцилиарного клиренса [19]. Исследования на пациентах с продуктивным кашлем показали, что гвайфенезин снижает секрецию, вязкость, эластичность, синтез муцина, мукоцилиарный транспорт и чувствительность к кашлевому рефлексу [20]. В сравнительном исследовании гвайфенезин продемонстрировал более высокую эффективность, чем ацетилцистеин или амброксол, в увеличении скорости мукоцилиарного клиренса, ингибировании секреции муцина и улучшении реологии слизи на дифференцированных эпителиальных клетках дыхательных путей человека, стимулированных IL-13 для продукции дополнительного обильно секретируемого олигомерного гелеобразующего муцина 5AC [21]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило гвайфенезин в качестве безрецептурного отхаркивающего средства [19].

Бромгексина гидрохлорид оказывает муколитическое (секретолитическое), отхаркивающее и слабое противокашлевое действие. Увеличивает серозный компонент бронхиального секрета и активирует реснички мерцательного эпителия, воздействует на секреторные

эпителиальные клетки средних и малых бронхов, обеспечивая тем самым отхаркивающее действие препарата: снижение вязкости мокроты, увеличение ее объема и улучшение отхождения. Кроме того, бромгексин обладает антиоксидантными свойствами. Бромгексин является синтетическим производным растительного активного ингредиента вазицина (из листьев *Adhatoda vasica*). После приема бромгексина в плазме крови обнаружено не менее 10 различных метаболитов бромгексина, в том числе фармакологически активный метаболит амброксол. Обзор исследований, проведенный A. Zanasi et al., демонстрирует способность бромгексина уменьшить или полностью удалить мукополисахариды из мокроты. Получавшие бромгексин в комплексе с антибактериальной терапией 67% пациентов продемонстрировали благоприятный ответ на лечение, более быстрое выздоровление и значительно более короткую госпитализацию по сравнению с 51% пациентов, получавших только антибиотики ($p > 0,05$). Применение амоксициллина в сочетании с бромгексином (250 мг + 8 мг 4 р/сут.) у 192 пациентов с бактериальной инфекцией дыхательной системы, при оценке одышки, кашля и отхаркивания, измеренных с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), приводило к улучшению общего разрешения кашля ($p < 0,001$) и увеличению отхаркивания в первый день лечения ($p < 0,001$), к более быстрому уменьшению симптомов в первые дни лечения в сравнении с монотерапией амоксициллином [22].


Вспомогательные вещества, входящие в состав сиропа, также обладают противокашлевым эффектом: левоментол оказывает спазмолитическое и антисептическое действие; натрия бензоат – отхаркивающее действие; пропиленгликоль, содержащийся в сиропах от кашля, обладает бактерицидным действием. Каждый из этих препаратов воздействует на различные аспекты кашля, помогая в лечении и облегчении сопутствующих симптомов.

Эффективность применения фиксированной комбинации препаратов сальбутамол 2 мг + бромгексин гидрохлорид 8 мг + гвайфенезин 100 мг была подтверждена в исследовании с участием 426 пациентов с продуктивным кашлем на фоне обострения ХОБЛ / кашлевого варианта бронхиальной астмы. По сравнению с двойными комбинациями сальбутамол + бромгексин или сальбутамол + гвайфенезин, тройная фиксированная комбинация продемонстрировала более высокую эффективность и лучшую переносимость при продуктивном кашле. Отмечалось улучшение симптомов у большего числа пациентов и более раннее начало действий по снижению частоты и тяжести кашля, а также улучшение характеристик мокроты по сравнению с 2 другими группами комбинаций препаратов [23].

Сравнение фиксированной комбинации сальбутамол 2 мг + бромгексин гидрохлорид 8 мг + гвайфенезин 100 мг с другими противокашлевыми препаратами было проведено S. Jayaram et al. в группе из 50 пациентов с продуктивным кашлем. Как очень высокую эффективность 96% врачей оценили эффективность комбинации по рейтинговой шкале с использованием 3 клинических параметров – кашель, мокрота и одышка [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукоактивные препараты являются важной составляющей в лечении острого и хронического кашля при респираторных заболеваниях. Комбинированные мукоактивные препараты обладают мультитропным действием:

противовоспалительным эффектом, нормализуют реологические свойства мокроты, улучшают мукоцилиарный клиренс, расширяют бронхи, улучшают дренаж мокроты. 

Поступила / Received 28.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2025
Принята в печать / Accepted 12.03.2025

Список литературы / References

1. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigitis P, Domingo Ribas C et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>.
2. Song WJ, An J, McGarvey L. Recent progress in the management of chronic cough. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):811–822. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.013>.
3. Mukae H, Kaneko T, Obase Y, Shinkai M, Matsunuma T, Takeyama K et al. The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition). *Respir Investig*. 2021;59(3):270–290. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.01.007>.
4. 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>.
5. Martin MJ, Harrison TW. Causes of chronic productive cough: An approach to management. *Respir Med*. 2015;109(9):1105–1113. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.020>.
6. Орлова НВ. Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2019;(6):74–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>. Orlova NV. Management of cough in the review of current guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>.
7. 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>. Orlova NV. 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>.
8. Авдеев СН, Айсанов СН, Ардашева ТВ, Белевский АС, Демко ИВ, Зайцев АА и др. *Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких*. 2023. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf.
9. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMI Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>.
10. Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall Jet al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMI*. 2009;338:b2242. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2242>.
11. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for acute bronchitis. *BMI*. 2001;322(7292):939–940. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7292.939>.
12. Zanasi A, Lanata L, Saibene F, Fontana G, Dicipinigitis PV, Venier V, De Blasio F. Prospective study of the efficacy of antibiotics versus antitussive drugs for the management of URTI-related acute cough in children. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:29. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0059-y>.
13. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, Gillissen A, Klimek L, Koehler M et al. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir Med*. 2020;170:105939. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105939>.
14. An J, Lee H, Lee J, Kang SY, Yang MS, Song WJ et al. Prescription patterns and symptom relief of antitussives and expectorants in patients with cough: a nationwide study in Korea. *J Thorac Dis*. 2024;16(9):6150–6160. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1744>.
15. Bosmann M, Grailer JJ, Zhu K, Matthey MA, Sarma JV, Zetoune FS, Ward PA. Anti-inflammatory effects of β_2 adrenergic receptor agonists in experimental acute lung injury. *FASEB J*. 2012;26(5):2137–2144. <https://doi.org/10.1096/fj.11-201640>.
16. Matera MG, Page CP, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators Revisited. *Pharmacol Rev*. 2020;72(1):218–252. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018150>.
17. Hughes DT. Diseases of the respiratory system: cough suppressants, expectorants, and mucolytic agents. *Br Med J*. 1978;1(6121):1202–1203. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6121.1202>.
18. Morice AH, Kantar A, Dicipinigitis PV, Birring SS, McGarvey LP, Chung KF. Treating acute cough: wet versus dry – have we got the paradigm wrong? *ERJ Open Res*. 2015;1(2):00055–02015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00055-2015>.
19. 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>.
20. 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/s40248-017-0013-4>.
21. Seagrave J, Albrecht HH, Hill DB, Rogers DF, Solomon G. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. *Respir Res*. 2012;13(1):98. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-98>.
22. Zanasi 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>.
23. Prabhu Shankar S, Chandrashekhara 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):313–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410/>.
24. 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/>.

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

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии института материнства и детства, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vrach315@yandex.ru

Information about the author:

Natalia V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy of the Institute of Maternity and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vrach315@yandex.ru