



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

# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 20

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ / АЛЛЕРГОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:  
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

**Главный редактор:**

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

**Редакция:**

**Ответственный за выпуск:** Ирина Филиппова

**Ведущие редакторы:** Людмила Головина,  
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,  
Юлия Чередниченко, Наталья 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 28 ноября 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:**  
REMEDIIUM 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

November 28, 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, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolaček, 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*)

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

**Свиштушкин 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## Editor in Chief of the Journal:

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

## Editor in Chief of the Issue:

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

## Editorial Review Board:

**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.), Ass. Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

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

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

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

**V.Yu. Bogachev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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

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

**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.), Ass. Prof., 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, Dermatovenerology*)

**A.I. Kryukov**, Dr. Sci., 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. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**V.P. Nikolaenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Rykzantsev**, 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.), Prof., 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. Sumina**, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

**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

Прорывные технологии стали доступными пациентам с муковисцидозом: материалы симпозиума «Таргетная терапия муковисцидоза» ... 9

### Хронические заболевания легких

Трушенко Н.В., Левина Ю.А., Бахарева А.А., Абророва Б.Н., Авдеев С.Н.  
Назначение препаратов по требованию для лечения бронхиальной астмы – смена парадигмы? ..... 20

Будневский А.В., Авдеев С.Н., Саурина О.С., Симион А.Ю.  
Расширение представления о понятии хронической обструктивной болезни легких:  
концепция Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) ..... 30

Наумова В.В., Эсаулова Н.А., Петухова А.Ю., Бельтюков Е.К.  
Опыт применения тезепелумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой:  
акцент на ранний ответ (3 и 6 месяцев терапии) ..... 39

Бонцевич Р.А., Завиткевич Г.И., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Цыганкова О.В., Розанова Г.С., Кетова Г.Г., Мартыненко И.М.,  
Кроткова И.Ф., Эбзеева Е.Ю., Биккинина Г.М., Шабанов Е.А., Прозорова Г.Г., Тилекеева У.М., Компаниец О.Г., Бочанова Е.Н.,  
Лучинина Е.В., Ёрмамадов С.Ё., Хасанзода П., Максимов М.Л.  
Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: оценка знаний врачей и студентов старших курсов.  
Итоги исследования ASCO III ..... 50

### COVID-19

Гайнитдинова В.В., Соколова Е.С., Авдеев С.Н., Ван Х.  
COVID-19 как фактор риска развития и ухудшения течения бронхиальной астмы ..... 63

Василькова Д.С., Пищальников А.Ю., Абрамовских О.С.  
Некоторые параллели между синдромом хронической усталости и постковидным синдромом. Роль иммунной дисрегуляции ..... 71

### Интерстициальные болезни легких

Визель А.А., Визель И.Ю., Баранова О.П., Перкина А.С., Трофименко И.Н., Шакирова Г.Р.  
Характеристика пациентов с фибризирующим саркоидозом в четырех медицинских центрах России ..... 82

Трушенко Н.В., Левина Ю.А., Суворова О.А., Неклюдова Г.В., Царева Н.А., Волков А.В., Мержоева З.М., Кулаева М.А., Авдеев С.Н.  
Предикторы развития легочной гипертензии у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом ..... 92

### Туберкулез

Баранова О.Д., Смердин С.В., Тушева И.А., Гордеев А.А., Кудлай Д.А., Докторов Н.П.  
Выявление латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза среди взрослых из групп риска в Московской области ..... 101

### Аллергология и иммунология

Громов А.С., Петухова А.Ю.  
Долгосрочная терапия и возможность управления дозами омализумаба у пациентов с хронической спонтанной крапивницей  
и частыми рецидивами: разбор клинического случая ..... 112

Лепешкова Т.С., Валента Р., Гариб В.Ф., Караулов А.В., Ковтун О.П., Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Зюева Н.А.  
Современные возможности оценки IgE-опосредованной сенсибилизации и прогноза формирования десенсибилизации  
к белкам коровьего молока ..... 118

Быкова Г.А., Наумова В.В., Царегородцева А.А., Бельтюков Е.К.  
Клиническое наблюдение пациентов с сочетанным течением хронической спонтанной и индуцированной крапивницы ..... 130

### Рациональная фармакотерапия

Жестков А.В., Власова Л.Д., Золотов М.О., Кулагина В.В.  
20-валентная вакцина – новые возможности в борьбе с пневмококковой инфекцией у детей и взрослых ..... 137

Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М., Пинелис М.Л., Корнова Н.В., Казакова М.С., Шершикова Ю.Д.  
Гуманизированные моноклональные антитела в регулировании атипичных проявлений воспаления верхних дыхательных путей ..... 146

Демко И.В., Аникин Д.А., Красовская И.С., Мамаева М.Г., Гордеева Н.В., Заболотских И.А.  
Применение ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии:  
клинический опыт Краевой клинической больницы г. Красноярск ..... 155

Орлова Н.В.  
Комплексный подход к лечению острого продуктивного кашля ..... 166

Болотова Е.В., Фролова Т.Ю.  
Возможности N-ацетилцистеина в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких ..... 174

Абдуллаева Г.Б., Кожевникова М.В., Баймаканова Г.Е., Фоминых Е.В., Беленков Ю.Н.  
Ниволумаб-индуцированная саркоидная реакция или саркоидоз? ..... 179

Степанова С.Б., Белогорохов В.С., Карпова М.И., Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Романова Д.К.  
Динамика показателей респираторной функции у пациентки с рефрактерной, серопозитивной по антителам  
к ацетилхолиновому рецептору миастенией на фоне лечения экулизумабом: клиническое наблюдение ..... 187

## Content

### News, discoveries and events

- Breakthrough technologies have become available to patients with cystic fibrosis: Proceedings of the symposium "Targeted Therapy for Cystic Fibrosis" ..... 9

### Chronic pulmonary diseases

- Trushenko N.V., Levina Iu.A., Bakhareva A.A., Abrorova D.N., Avdeev S.N.  
As-Needed medication for asthma treatment: A paradigm shift? ..... 20
- Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Saurina O.S., Simion A.Yu.  
Expanding the concept of chronic obstructive pulmonary disease: The concept of Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) ..... 30
- Naumova V.V., Esaulova N.A., Petukhova A.Yu., Beltyukov E.K.  
Tezepelumab Experience in patients with severe uncontrolled asthma: Focus on early response (3 and 6 months of therapy) ..... 39
- Bontsevich R.A., Zavitkevich G.I., Batishcheva G.A., Nevzorova V.A., Tsygankova O.V., Rozanova G.S., Ketova G.G., Martynenko I.M., Krotkova I.F., Ebzeeva E.Yu., Bikkinina G.M., Shabanov E.A., Prozorova G.G., Tilekeeva U.M., Kompaniets O.G., Bochanova E.N., Luchinina E.V., Yormamadov S.Yo., Hasanzoda P., Maximov M.L.  
Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: Assessment of knowledge of doctors and senior students. Results of the ASCO III study. .... 50

### COVID-19

- Gaynitdinova V.V., Sokolova E.S., Avdeev S.N., Wang H.  
Post-COVID-19 as a risk factor for development and progression of bronchial asthma ..... 63
- Vasilkova D.S., Pishchalnikov A.Yu., Abramovskikh O.S.  
Some parallels between chronic fatigue syndrome and post-COVID syndrome: The role of immune dysregulation ..... 71

### Interstitial pulmonary diseases

- Vizel A.A., Vizel I.Yu., Baranova O.P., Perkins A.S., Trofimenko I.N., Shakirova G.R.  
Characteristics of patients with fibrosing sarcoidosis in four medical centers in Russia ..... 82
- Trushenko N.V., Levina Iu.A., Suvorova O.A., Nekludova G.V., Tsareva N.A., Volkov A.V., Merzhoeva Z.M., Kulaeva M.A., Avdeev S.N.  
Predictors of pulmonary hypertension in patients with hypersensitivity pneumonitis ..... 92

### Tuberculosis

- Baronova O.D., Smerdin S.V., Tusheva I.A., Gordeev A.A., Kudlay D.A., Doktorova N.P.  
Detection of latent tuberculosis infection and active tuberculosis among adults at risk in the Moscow region. .... 101

### Allergy and immunology

- Gromov A.S., Petukhova A.Yu.  
Long-term therapy and the possibility of managing omalizumab doses in patients with chronic spontaneous urticaria and frequent relapses: Clinical case analysis. .... 112
- Lepeshkova T.S., Valenta R., Garib V.F., Karaulov A.V., Kovtun O.P., Beltyukov E.K., Naumova V.V., Zyuzeva N.A.  
Modern possibilities for assessing IgE-mediated sensitization and predicting the formation of desensitization to cow's milk proteins ..... 118
- Bykova G.A., Naumova V.V., Tsaregorodtseva A.A., Beltyukov E.K.  
Clinical cases of patients with combined course of chronic spontaneous and induced urticaria ..... 130

### Rational pharmacotherapy

- Zhestkov A.V., Vlasova L.D., Zolotov M.O., Kulagina V.V.  
20-valent vaccine – new opportunities in the fight against pneumococcal infection in children and adults ..... 137
- Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Pinelis M.L., Kornova N.V., Kazakova M.S., Shershikova Ju.D.  
Humanized monoclonal antibodies in the regulation of atypical manifestations of upper respiratory tract inflammation. .... 146
- Demko I.V., Anikin D.A., Krasovskaya I.S., Mamaeva M.G., Gordeeva N.V., Zabolotskikh I.A.  
Use of inhaled surfactant in the combination treatment of severe pneumonia: Clinical experience of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital. .... 155
- Orlova N.V.  
An integrated approach to the treatment of acute productive cough. .... 166
- Bolotova E.V., Frolova T.I.  
The possibilities of N-acetylcysteine in the complex therapy of chronic obstructive pulmonary disease. .... 174
- Abdullaeva G.B., Kozhevnikova M.V., Baimakanova G.E., Fominykh E.V., Belenkov Yu.N.  
Nivolumab-induced sarcoid-like reaction or sarcoidosis? ..... 179
- Stepanova S.B., Belogorokhov V.S., Karpova M.I., Antonov V.N., Ignatova G.L., Rodionova O.V., Romanova D.K.  
Respiratory function dynamics in a patient with refractory AChR-seropositive myasthenia gravis under eculizumab treatment: A case report ..... 187





## Прорывные технологии стали доступными пациентам с муковисцидозом

Ежегодно в России рождается около 150–200 больных муковисцидозом<sup>1</sup> – тяжелым жизнеугрожающим заболеванием, поражающим почти все органы человека. Но медицина не стоит на месте, позволяя пациентам повышать качество и продолжительность жизни. Самый большой скачок был сделан с появлением таргетной терапии, внесшей огромный вклад в улучшение клинических исходов. Ее роль и появление новых, эффективных, безопасных и более доступных препаратов для лечения этой группы больных обсудили ведущие российские врачи, принявшие участие в симпозиуме «Таргетная терапия муковисцидоза», который состоялся в рамках XXXV Национального конгресса по болезням органов дыхания.

## Breakthrough technologies have become available to patients with cystic fibrosis

In Russia, approximately 150–200 people are born every day with cystic fibrosis<sup>1</sup>, a severe, life-threatening disease that causes damage to almost every human organ. But the field of medicine is constantly evolving, which as a result allows patients to raise their quality of life and life expectancy. The advent of targeted therapy presented an opportunity for the greatest advances, which have made a significant contribution to improving clinical outcomes. Its role and the emergence of new, effective, safe, and more affordable drugs for the treatment of this group of patients were discussed by the leading Russian doctors who participated in the symposium “Targeted Therapy for Cystic Fibrosis”, which was held as part of the XXXV National Congress on Respiratory Diseases.

### Тройная схема таргетной терапии – революция в лечении муковисцидоза

Открыл симпозиум **Сергей Николаевич Авдеев**, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины Сеченовского университета, главный внештатный пульмонолог Минздрава России, академик РАН, выступивший

с докладом «Современная генерация CFTR-модуляторов при муковисцидозе». Он сообщил, что сегодня Россия находится на 9-м месте в мире по количеству зарегистрированных пациентов с муковисцидозом. Более 4 300 россиян страдают этим заболеванием, самым тяжелым

<sup>1</sup> <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>



проявлением которого как у детей, так и, особенно, у взрослых является поражение легких. Виной тому – нарушение функции CFTR-канала, или т. н. хлорного канала. При муковисцидозе эта функция может быть полностью нарушена либо снижена. В результате нарушается функция экзокринных желез, образуется густая вязкая слизь. В дальнейшем начинается механическая обтурация, например, просвета дыхательных путей, воспаление, колонизация микроорганизмами и повреждается структура тканей.

На сегодняшний день выделено 6 основных классов генетических вариантов поломки трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) в зависимости от влияния на функцию белка. К примеру, белок не доставляется к поверхностным мембранам, канал не функционирует и т. д. В зависимости от класса осуществляется подбор терапии.

Наиболее сложной задачей является лечение пациентов с мутацией 1-го класса. «У нас на сегодня пока нет препаратов, которые позволяют корректировать CFTR-белок именно у пациентов этого класса», – сообщил ученый.

Между тем медицинская наука развивается и на сегодняшний день достигнуты серьезные позитивные результаты в борьбе с муковисцидозом. Академик С.Н. Авдеев подробно остановился на достижениях медикаментозной терапии, отметив, что в этой области был проделан большой путь, начиная с появления ферментов поджелудочной железы в 1872 г. Последним достижением в борьбе с муковисцидозом является терапия модуляторами, введенная в клиническую практику в 2012 г.

Модуляторы – новый класс препаратов для лечения муковисцидоза. Они подразделяются на потенциаторы и корректоры и могут быть одно-двух-трехкомпонентными.

Модуляторы CFTR нацелены на основной дефект белка. В норме CFTR присутствует на поверхности эпителиальных клеток, где он транспортирует ионы хлорида. При муковисцидозе происходит снижение количества и/или функции белка CFTR на поверхности клеток (например, мутация F508del CFTR), что приводит к потере транспорта хлоридов и, как следствие, к развитию муковисцидоза. Потенциаторы CFTR усиливают функцию CFTR на поверхности клетки, тогда как корректоры доставляют больше CFTR к поверхности эпителиальных клеток.

По словам Сергея Николаевича Авдеева, в настоящее время в мире зарегистрировано и применяются 5 препаратов этого класса, в РФ зарегистрировано 2 модулятора. Первая успешная терапия модуляторами – это терапия ивакафтором, который лечит основную причину муковисцидоза у пациентов в возрасте от 1 мес. с гейтинг-мутациями, остаточной функцией и мутациями R117H в гене CFTR. Мутации R117H, как и G551D, являются наиболее распространенными гейтинговыми мутациями CFTR. Как отметил ученый, наличия гейтинговых мутаций CFTR на поверхности достаточно, чтобы ивакафтор



Сергей Николаевич Авдеев

мог действовать самостоятельно. Его эффективность подтвердило проведенное в 2011 г. клиническое исследование с участием 167 пациентов, которые получали препарат в течение года. Отмечалось существенное улучшение их состояния по многим параметрам. Улучшилась функция дыхания, стало меньше обострений, повысилось качество жизни, наблюдалось улучшение питательного статуса, т. е. повышение веса больных. Таким образом, был получен значительный положительный эффект, однако, как оказалось, только очень небольшой доле пациентов показана данная терапия. Далее были проведены исследования двухкомпонентных модуляторов,

эффективность которых оказалась невысокой. По этой причине они не особо востребованы в клинической практике.

Настоящим прорывом стало появление трехкомпонентного препарата – ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, который на сегодняшний день имеет самое большое значение в мире для использования у пациентов с муковисцидозом. Данная трехкомпонентная терапия эффективна у значительной доли пациентов (до 90%). Трехкомпонентный модулятор лечит основную причину муковисцидоза у пациентов с 2 лет, имеющих хотя бы одну мутацию F508del. «Впервые около 6 000 пациентов с одной мутацией минимальной функции и одной мутацией F508del получили лекарство для лечения основной причины их заболевания», – отметил академик С.Н. Авдеев.

Согласно данным российского регистра, F508del – самая частая мутация в РФ. Но ситуация по регионам очень разнится. Так, самый большой показатель (56,1%) отмечен в Северо-Западном федеральном округе, тогда как, например, в Северо-Кавказском ФО насчитывается только 21,4% таких больных. То есть почти 80% больных имеют другие мутации. Поэтому далеко не все пациенты с муковисцидозом являются кандидатами на терапию модуляторами или на т. н. таргетную терапию. Но тем не менее большинство могут получать препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор.

Ученый назвал беспрецедентными результаты исследования на когорте из 400 пациентов, с которого началась эпоха назначения данного препарата. Была продемонстрирована небывало высокая эффективность терапии у пациентов с муковисцидозом. Быстро улучшалась функция дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) увеличивался более чем на 10%, в среднем на 14–15%), количество обострений уменьшилось более чем на 50%, а концентрация хлоридов пота снизилась приблизительно на 45 ммоль/л. При этом у части пациентов происходила практически полная нормализация показателей потового теста (достигнута концентрация хлоридов пота около 30 ммоль/л). Кроме того, сегодня есть данные, свидетельствующие об очень стойком эффекте этого препарата. Об этом говорят результаты расширенного наблюдения за более чем 500 пациентами на протяжении 192 нед.

Исследование показало, что снижение концентрации хлоридов пота быстро достигалось в первые дни после применения препарата и сохранялось в течение всего этого времени. Аналогичная ситуация наблюдалась и с улучшением функции дыхания. После быстрого улучшения показатель ОФВ1 оставался стабильно высоким на протяжении всего времени приема препарата. Были проведены и другие исследования, показавшие, что терапия модуляторами позволяет изменить буквально все жизненные функции у пациента с муковисцидозом. В частности, она оказывает положительное влияние на инфекцию дыхательных путей. «Конечно, модулятор – это не антибактериальный препарат и не следует ожидать полной эрадикации микроорганизмов, – уточнил Сергей Николаевич Авдеев. – Тем не менее выявлено достоверное уменьшение бактериальной нагрузки (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*), а у некоторых пациентов даже произошла практически полная эрадикация возбудителей».

Кроме того, улучшаются т. н. сигнальные события или мероприятия, усложняющие жизнь пациентов с муковисцидозом: назначение длительной кислородотерапии, неинвазивной вентиляции легких, энтерального питания. Применение модуляторов позволяет на порядок снизить необходимость назначения данных процедур. Был отмечен еще один замечательный эффект, касающийся потребности в трансплантации легких. Так, согласно регистру США, начиная с 2020 г. происходит значимое сокращение числа трансплантаций. И если на протяжении многих лет показатели потребности трансплантации среди больных с муковисцидозом составляли от 12 до 10%, то после 2020 г. наблюдается снижение в 10 раз – до 2–1%. Ну и наконец, отмечены позитивные структурные изменения в легких больных, а у ряда пациентов бронхоэктазы исчезают полностью. В частности, согласно результатам когортного исследования с участием 50 пациентов, которые получали модуляторы в течение одного года, 36% цилиндрических бронхоэктазов подверглись обратному развитию, что стало неожиданностью для пульмонологов. И конечно, большой прогресс отмечен в ожидаемой продолжительности жизни у больных, получающих терапию модуляторами. Так, согласно американскому прогнозу, сегодня этот показатель превышает 60 лет. Некоторые другие исследования говорят об ожидаемой продолжительности жизни больше 80 лет, что является поразительным результатом.

Академик Сергей Николаевич Авдеев отдельно остановился на доступности современной терапии модуляторами для российских больных. Эту доступность обеспечил препарат Трилекса, содержащий ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор. Он является полным аналогом оригинального препарата Трикафта и уже довольно широко применяется в РФ и Казахстане. Терапия воспроизведенным препаратом не только намного дешевле лечения оригинальным модулятором, но и по своей эффективности от него не отличается. В обоих случаях

достигается уменьшение количества хлоридов пота приблизительно на 40 ммоль/л, а улучшение функции дыхания – на 12%.

Ученый также сообщил о первом клиническом случае, касающемся протекания беременности и родов у пациентки с муковисцидозом на фоне применения воспроизведенного CFTR-модулятора. По его словам, этот опыт был успешен: ОФВ1 даже чуть подрос после родов. «По крайней мере, мы можем точно говорить, что данная терапия является эффективной и безопасной для пациентов с муковисцидозом, – подчеркнул академик С.Н. Авдеев. – И если говорить о реальной перспективе будущей терапии больных, то, конечно, она представляется весьма обнадеживающей».

### Переход на генерик эффективен и безопасен

Высоко оценила препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и **Елена Ивановна Кондратьева**, заведующая отделом муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», которая подробно остановилась на механизме действия модуляторов CFTR. Она уточнила, что ивакафтор является потенциатором, который усиливает работу хлорного канала CFTR и ионную проводимость, тогда как тезакафтор и элексакафтор – корректоры, улучшающие сворачивание белка, его транспортировку и стабильность на клеточной поверхности.

Совместный эффект элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора заключается в увеличении количества белка CFTR и его функции на клеточной поверхности как ионного канала.

И ивакафтор, и тройная комбинация элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор обеспечивают высокий уровень восстановления функции CFTR, отражением которого является значительное снижение концентрации хлоридов пота, а также быстрое и значительное клиническое улучшение состояния пациента, включая нормализацию функции легких, снижение частоты респираторных обострений, набор веса. Препарат назначается по диагнозу и по генотипу пациента. При этом важно отметить, что в последнее время постоянно расширяется количество генетических вариантов или мутаций гена CFTR, занесенных в инструкции. В настоящее время список мутаций в гене CFTR, отвечающих на введение препарата элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор и ивакафтор, расширен до 241. Но в подавляющем числе случаев у пациентов встречается мутация F508del. «Кроме того, постоянно идет расширение возрастных критериев, и мы ожидаем, что к 2027 г. возрастная планка в инструкции понизится до двух лет», – отметила профессор Е.И. Кондратьева.

Она сообщила об опыте применения препарата Трилекса у детей в возрасте 6–18 лет с муковисцидозом. В исследование, длившееся 3 мес., был включен 151 пациент из разных регионов страны. Участников разделили на 2 возрастные группы: 6–12 лет – 55 человек,



Елена Ивановна Кондратьева

12–18 лет – 96 подростков. Лечение стартовало в последний день приема оригинального препарата Трикафта.

Проведенный анализ продемонстрировал, что оба препарата, оригинальный и воспроизведенный, сопоставимы и по эффективности, и по безопасности. Была отмечена положительная динамика показателей функций внешнего дыхания. В более старшей группе ОФВ1 увеличился с 93 до 97%, в младшей – с 97 до 99,9%. Аналогичную динамику продемонстрировали показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Что касается индекса массы тела (ИМТ), то он сохранился на прежнем уровне в младшей группе и увеличился в старшей группе, в которой заболевание протекало тяжелее и носило прогрессирующий характер и где этот показатель был изначально более низким.

Анализ потовой пробы показал, что в группе участников от 6 до 12 лет содержание хлоридов натрия в поте несколько увеличилось, но осталось в пределах пограничных значений. Во второй, более старшей группе отмечено некоторое снижение также в пограничных значениях пробы.

Еще один важный вопрос – безопасность препарата. Согласно результатам исследования, в младшей возрастной группе такие показатели, как артериальное давление, уровень трансаминазы и билирубина в крови, или не изменились, или, изменившись, остались в рамках референсных значений, начиная со старта приема препарата и до его окончания через 90 дней. В старшей возрастной группе никаких отличий по сравнению с оригинальным препаратом выявлено не было.

В исследовании также было показано, что при назначении воспроизведенной тройной комбинации не только не происходит нарастания количества наиболее часто встречающихся нежелательных реакций, но и снижается. Исследователи объяснили это тем, что перед началом приема генерика пациенты больше одного года получали оригинальный препарат и имели хорошие показатели нутритивного статуса и функции легких. Но даже у тех, у кого первая точка старта приема воспроизведенной тройной комбинации попала не на последний день приема Трикафты, а прошел месяц и более, была продемонстрирована положительная тенденция.

Убедительные результаты на фоне терапии показала компьютерная томография. «Мы увидели, как у наших пациентов меняются структурные нарушения в легких, исчезают слизистые пробки, нормализуется толщина стенок бронхов, также восстанавливаются околоносовые пазухи и носовое дыхание, – сообщила профессор Е.И. Кондратьева. – Отметив и оценив эти действительно удивительные эффекты, мы отменяем вторую ингаляцию Дорназы альфа в околоносовые пазухи».

Она сообщила еще об одном исследовании, проведенном на основе регистра пациентов с муковисцидозом. В него были включены небольшие группы пациентов: 28 человек (12 мальчиков и 16 девочек, возраст которых в среднем составлял 10,4 года), впервые стартовавших с препарата Трилекса, и 34 человека (14 мальчиков и 20 девочек, возраст которых в среднем составлял 13,3 года), впервые стартовавших с препарата Трикафта.

То есть пациенты находились в одинаковых условиях, поскольку никогда ранее не получали таргетную трехкомпонентную терапию. Наблюдение продолжалось 90 дней.

Поскольку пациенты, получавшие Трикафту, были несколько более тяжелыми, это отразилось на потовой пробе. У этих больных концентрация хлоридов натрия в поте изначально была выше, чем в группе сравнения, и понизилась со 125 до 75 ммоль/л, тогда как у пациентов, получавших Трилексу, – со 108 до 43 ммоль/л. Но если взять медианные значения изменения потового теста, то можно увидеть, что снижение пробы в обоих случаях было не только значительным, но и практически одинаковым.

Одинаковая тенденция наблюдалась и в части нарастания ИМТ. Поскольку группа на Трикафте более возрастная, данный показатель в момент старта и через 30 дней приема препарата был несколько ниже, чем в группе сравнения. Через 90 дней испытаний показатели сравнялись, достигнув 17,9 кг/м<sup>2</sup> в группе с Трикафтой и 17,8 кг/м<sup>2</sup> в группе с Трилексой. Положительную динамику в обеих группах также показали спирометрии: ОФВ1 и ФЖЕЛ.

Что касается гепатотоксичности препаратов с единым МНН, то они не превышали критические, референсные значения (выше 5 верхних границ трансаминаз). Некоторые значимые различия были отмечены в отношении артериального давления, но они не выходили за пределы нормы. Кореподобная сыпь наблюдалась только у пациентов, принимавших оригинальный препарат, и не наблюдалась у тех, кто был на генерическом препарате. Также отмечалось, что основные и частые нежелательные реакции в обеих группах встречались в единичных случаях и были сопоставимы.

Большой практический интерес представлял анализ нежелательных реакций в первые 6 мес. приема препарата Трикафта и препарата Трилекса, проведенный по данным российского регистра. В исследование были включены 118 пациентов из 14 регионов страны, которые не имели полных данных, но их нежелательные реакции были внесены в регистр. Анализ показал, что у пациентов, принимавших препарат Трилекса, отмечалось несколько меньшее количество нежелательных явлений, что объясняется переходом с одного препарата на другой. «По своему спектру нежелательные реакции совпадали, – отметила профессор Е.И. Кондратьева. – И если мы рассмотрим их более подробно, то увидим, что они появлялись при назначении обоих препаратов. Ряд из них, такие как диарея, запор, повышение уровня трансаминаз, рвота и метеоризм, реже встречались при переходе на другой препарат. Были редкими жалобы на кожную сыпь. Сохранялась и появлялась у некоторых пациентов головная боль, причем показатели у двух групп были сопоставимы. То же самое касалось усталости и нарушений сна». По ее словам, результаты анализа позволяют сделать вывод о том, что с учетом достигнутого эффекта на препарате ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и высокой функции внешнего дыхания риск развития нежелательных реакций при переходе в рамках МНН низкий, а достигнутый результат в отношении функции легких и нутритивного статуса сохраняется. Появление мокроты/

увеличение количества мокроты, появление кашля/усиление кашля может свидетельствовать об эффективности терапии по сравнению с предыдущим препаратом или быть результатом перерыва в терапии. Нежелательные реакции при лечении препаратом ивакафтор + элексакафтор + тезакафтор и ивакафтор наблюдались у 50% детей и подростков и были опубликованы ранее различными группами врачей.

«Таким образом, мы можем говорить, что данный переход безболезненный, эффективность препарата сохраняется, а нежелательные реакции сопоставимы, – подчеркнула профессор Е.И. Кондратьева. – Этот переход, как и наблюдение за пациентами, описан в клинических рекомендациях 2025 г. На данном этапе терапии можно сказать, что переход на генерик не приводит к увеличению нежелательных реакций и к ухудшению состояния пациента. В то же время отмечено, что нежелательные реакции встречаются. Но они купируются согласно имеющимся клиническим рекомендациям. После их купирования можно продолжать использовать данный препарат».

### **Широкий спектр исследований подтверждает преимущества трехкомпонентной таргетной терапии**

**Станислав Александрович Красовский**, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», представил одно из самых больших исследований в мире, которое с научной точки зрения показало эффективность таргетной терапии в лечении муковисцидоза. Речь идет об анализе данных регистра США, охватившего более 16 тыс. пациентов. В ходе этой работы был проанализирован массив клиничко-функциональных данных за три года до старта таргетной терапии и через два года после него. Средняя продолжительность наблюдения составила 20,4 мес. У пациентов, а это были в основном взрослые люди, отмечались существенные изменения основных показателей, характеризующих муковисцидоз, прежде всего частоты обострений, требующих госпитализации.

Согласно регистру снижение ОФВ1 происходило ежегодно в течение трех лет до старта таргетной терапии: на 1–3%. А в течение 2 лет на трехкомпонентной терапии отмечен резкий скачок примерно на 8–10%. Одновременно наблюдалось существенное снижение уровня обсеменения синегнойной палочкой и золотистым стафилококком и в несколько раз плесневыми грибами. Это свидетельствует о том, что именно таргетная терапия за счет улучшения реологических свойств мокроты очищает легкие от плесневых грибов.

Подобная работа была проведена в прошлом году и в нашей стране. В российском национальном регистре тогда насчитывалось больше 1 000 пациентов



*Станислав Александрович Красовский*

с муковисцидозом, в анализ включили 703 человека. Полученные результаты продемонстрировали улучшение функции дыхания и прирост ИМТ. Также было показано, что инфекция бронхолегочного дерева сохраняется в том же или в чуть меньшем объеме. С.А. Красовский сообщил о целом ряде клинических исследований, продемонстрировавших легочные и внелегочные эффекты CFTR-модуляторов. К примеру, исследование D. Nichols, S. Morgan et al., опубликованное в Журнале клинических исследований в 2023 г., показало, что комбинация элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор снижает бактериальную нагрузку, но не обеспе-

чивает элиминацию возбудителя. Об этом свидетельствуют и другие работы. В частности, в них говорится о том, что с учетом разного индивидуального ответа пациентов на лечение синегнойная инфекция в целом продолжает персистировать в дыхательных путях.

Наблюдательное исследование, проведенное L. Schaupp (Европейский респираторный журнал, 2023 г.), ставило своей целью оценить свойства мокроты, легочной инфекции, микробиома и воспаления на фоне терапии трехкомпонентным препаратом. В нем участвовало 79 взрослых пациентов (критерий включения – наличие мутации F508del) и группа контроля. Было показано, что на фоне терапии трехкомпонентным модулятором эластичность мокроты и ее вязкость постепенно приближаются к норме, но не достигают уровня здоровых людей. Микробиом на фоне таргетной терапии у больных муковисцидозом старается приблизиться к микробиому здорового человека. У пациентов снижаются показатели интерлейкина-1 бета, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли, нейтрофильной эластазы, стараясь приблизиться к нормальным значениям.

Патогены в верхних дыхательных путях были изучены в работе Y. Hilliam et al. (Microbiology Spectrum, 2024 г.). В исследовании, продолжавшемся 42 мес., участвовали 38 взрослых пациентов, у которых оценивалось отделяемое среднего носового хода. По результатам этой работы было сделано заключение о том, что общая бактериальная нагрузка не уменьшилась, но существенно снизилась синегнойная инфекция и вместо синегнойной палочки стал доминировать золотистый стафилококк.

Улучшение индекса очищения легких КТ-картины на фоне терапии препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор продемонстрировало исследование P. McNally et al., опубликованное в Американском журнале респираторной медицины в 2023 г. В нем приняли участие 117 пациентов, которые были разделены на гомозиготы по F508del и гетерозиготы F508del с мутацией с минимальной функцией. Средний возраст участников составлял 15 лет. В работе оценивались клиничко-функциональные данные, включая потовый тест, индекс легочного очищения, а также данные компьютерной



томографии – исходные и через 12 мес. после начала терапии. Исследование подтвердило положительные клиничко-функциональные эффекты, характерные для данного ответа, и достоверное улучшение индекса легочного очищения. Компьютерная томография также выявила позитивные изменения через 12 мес. лечения. Авторы отметили, что согласно результатам потового теста пациенты – гомозиготы с мутациями F508del/F508del лучше ответили на лечение по сравнению с пациентами – гетерозиготой, у которых всего лишь одна мутация F508del подвержена действию таргетного препарата. Этот вывод был затем подтвержден в некоторых других научно-практических работах.

«Что касается наших данных, то они свидетельствуют о полном очищении легких через 9 мес. проведения таргетной терапии без назначения какого-либо другого лечения», – сообщил С.А. Красовский, комментируя КТ-картины пациентки, у которой на фоне вышеобозначенной терапии произошла ликвидация множественных мицетом.

Еще одно исследование, опубликованное A.J. Causer et al. в *Pediatric Pulmonology* в 2022 г., показало улучшение толерантности к физической нагрузке на фоне терапии препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. Исследование проводилось с участием 3 подростков 13,1, 13,3 и 15,7 лет. Оценивались клиничко-функциональные данные и результаты кардиопульмонального теста, полученные исходно и через 6 нед. лечения трехкомпонентным препаратом. Было отмечено увеличение уровня пикового потребления кислорода (VO<sub>2</sub> peak), соответственно, на 17,6, 52,4 и 32,9%. Наибольший прирост наблюдался у самого тяжелого пациента с самым глубоким снижением легочной функции.

Гастроэнтерологические исходы на фоне терапии трехкомпонентным модулятором были исследованы в 56 клинических центрах с участием 438 пациентов старше 12 лет с мутацией F508del. В этой работе, опубликованной S. Schwarzenberg et al. в *Journal of Cystic Fibrosis* в 2023 г., оценивались клиничко-функциональные данные, а также уровень кальпротектина, стеатокрита и эластазы 1 до и через 6 мес. после старта лечения. В ходе исследования использовались 3 специальных опросника для выявления гастроэнтерологических жалоб у пациентов. Исследование показало улучшение показателей, направленное на купирование жалоб. Кроме того, достоверно снижался уровень кальпротектина, но отсутствовали изменения эластазы 1 и стеатокрита.

Применение трехкомпонентного модулятора при поражениях синусов носа изучали в исследовании S. Sheikh et al., представленном в журнале *JAMA*, «Отоларингология и хирургия головы и шеи» в 2023 г. В исследование было включено 64 пациента, средний возраст которых составил 18,5 лет. В ходе работы оценивались клиничко-функциональные данные и данные КТ по шкалам Lund-Mackay и Sheikh-Lind до и через 12 мес. после старта терапии. Было показано, что нос и синусы носа очень хорошо отвечают на терапию препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. Отмечалось улучшение балльной оценки Lund-Mackay с 5,8 [5,0–7,0] до 3,3 [2,6–4,2] и Sheikh-Lind

с 3,8 [3,0–5,0] до 2,2 [2,0–2,5], а также уменьшение высева *P. aeruginosa* и *S. aureus* из зева.

Еще одна работа касалась лечения пациентов с тяжелым поражением печени. В исследовании, проведенном и опубликованном H. Protich et al. в *Journal of Cystic Fibrosis* в 2024 г., участвовали 11 тяжелых пациентов, у 6 из них лечение стартовало с меньшей дозы препарата. Отмечалось отсутствие отмены терапии, более того, 4 пациентам была проведена дополнительная редукция дозы. На фоне терапии у некоторых больных снизился уровень аминотрансферазы. У других наблюдалось небольшое повышение уровня аланинаминотрансферазы в крови, снижение уровня фермента аспартатаминотрансферазы и незначительное повышение уровня билирубина. Вывод был сделан следующий: врачи должны очень тщательно и ограниченно подходить к назначению таргетной терапии у пациентов с тяжелым поражением печени. Но в целом лечение трехкомпонентным модулятором может быть полезно и применяться у таких больных.

Докладчик обратил внимание на проблему, актуальную в т. ч. в России и связанную с отменой лечения препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор у пациентов после трансплантации печени в связи с токсическими явлениями. В работе I. Testa et al., опубликованной в *Journal of Cystic Fibrosis* в 2024 г., была исследована переносимость трехкомпонентного модулятора у 20 пациентов, которые были после трансплантации печени и проходили лечение в разных медицинских центрах. Временная отмена или редукция дозы из-за цитолиза состоялись в пяти случаях. В трех случаях терапия была возобновлена в меньшей дозе, а в одном случае – в полной дозе. В одном случае отменили лечение в связи с токсическими явлениями со стороны такролимуса. В 14 случаях на фоне трехкомпонентной таргетной терапии была изменена доза такролимуса. Одновременно было отмечено увеличение ОФВ<sub>1</sub> в среднем на 17%. Таким образом, исследование показало в целом хорошую переносимость терапии трехкомпонентным модулятором пациентами после трансплантации печени, но при условии необходимости контролировать токсичность такролимуса.

Еще одна интересная с научно-практической точки зрения работа была связана с бодикомпозицией на фоне терапии препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. В исследовании D. Westholter et al. (*Scientific Reports*, 2024 г.) участвовали 65 взрослых пациентов с исходным ИМТ 19,5 кг/м<sup>2</sup>. В работе оценивались клиничко-функциональные данные, а также бодикомпозиция с помощью КТ всего тела. В ходе исследования отмечен существенный (+46%) прирост жировой ткани, причем в большей степени у тех пациентов, у кого изначально был ее больший дефицит. Также выяснилось, что мышечная ткань практически никак не реагирует на таргетную терапию в отличие от жировой ткани. Ее прирост составил +1,63%.

Следующая работа – исследование S. Reasoner et al. (*MBio*, 2024 г.) кишечного микробиома у детей на фоне терапии препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. Участвовали 39 детей, средний возраст которых составил около 10 лет, с ИМТ 19,5 кг/м<sup>2</sup>. Исследователями

было отмечено увеличение разнообразия кишечного микробиома, снижение инфицирования золотистым стафилококком, а также уменьшение числа генов резистентности, выявленное при проведении биологического анализа.

С применением трехкомпонентной таргетной терапии у больных муковисцидозом также связаны несколько узконаправленных работ, например, исследование функции макрофагов на фоне данного лечения, выполненное и опубликованное S. Zhang et al. в Европейском респираторном журнале в 2023 г. В исследовании участвовали 56 пациентов с муковисцидозом и группа контроля в количестве 92 человек. Оценивались клинико-функциональные данные, включая потовый тест, через 3, 6, 9, 12 мес. приема препарата элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. В исследовании было показано частичное восстановление функции макрофагов: фагоцитоза, внутриклеточного удаления патогенов и эффероцитоза. Выявлена корреляция с уровнем хлоридов пота, но больше с клиническим ответом. В заключение авторы отметили, что трехкомпонентная таргетная терапия связана с уникальными изменениями врожденного иммунитета.

Влияние трехкомпонентного модулятора на гликемию у взрослых больных было изучено в работе K. Scully et al. (Journal of Cystic Fibrosis, 2022 г.). В исследовании участвовали 34 взрослых пациента, средний возраст которых составил 30 лет, с мутацией F508del. Критерий включения – панкреатическая недостаточность. Половина участников – люди, страдающие сахарным диабетом. Система непрерывного мониторинга глюкозы устанавливалась на 14 дней перед стартом таргетной терапии и повторно через 3–12 мес.. Как показало исследование, терапия препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор оказывает влияние на снижение гипергликемии, особенно у пациентов с муковисцидоз-зависимым сахарным диабетом, не влияя на гипогликемию.

В поле зрения ученых находился и вопрос влияния трехкомпонентной таргетной терапии на развитие артериальной гипертензии. A. Gramegna et al. рассмотрели и опубликовали в Journal of Cystic Fibrosis в 2022 г. 4 случая артериальной гипертензии (у 3 женщин и 1 мужчины) из 79, начавших лечение препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. Авторами отмечен серьезный рост артериального давления: 175/95 мм рт. ст. (10 дней), 180/90 мм рт. ст. (6 дней), 145/100 (30 дней), 190/100 мм рт. ст. (20 дней). M. Petersen et al. также изучали влияние трехкомпонентной таргетной терапии на развитие артериальной гипертензии, опубликовав результаты в Journal of Cystic Fibrosis в 2022 г. Был проведен ретроспективный анализ лечения 134 взрослых пациентов, наблюдение за которыми продолжалось немногим более года и продемонстрировавший статистически значимый рост артериального давления. Анализ показал не только значимый рост показателей общего холестерина, но и снижение уровней глюкозы и гликированного гемоглобина.

Влияние терапии трехкомпонентной таргетной терапии на метаболический синдром изучено G. Ratti et al. и опубликовано в Journal of Cystic Fibrosis в 2024 г. В исследование было включено 152 пациента старше 18 лет,

принимавших препарат элексафтор + тезакафтор + ивакафтор, и 34 участника, находившихся в группе сравнения. Отмечено увеличение числа пациентов с метаболическим синдромом с 13 до 30 в группе элексафтор + тезакафтор + ивакафтор, а также увеличение числа пациентов с мягкой артериальной гипертензией, что свидетельствует об определенных кардиоваскулярных рисках у взрослых, больных муковисцидозом, на фоне старта данной терапии. В группе контроля новых случаев развития метаболического синдрома не отмечалось.

Учеными K. Lonabaugh et al. описано одноцентровое исследование влияния трехкомпонентной таргетной терапии на липидный профиль (Pharmacotherapy, 2024 г.). В исследовании участвовали 128 взрослых пациентов с муковисцидозом. Авторы отметили повышение уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов без динамики на фоне принимаемого лечения.

Выявлены и другие, связанные с терапией трехкомпонентным препаратом проявления и осложнения: боль в яичках, индуцированное акне, острые холециститы, а также нервно-психические и различного рода суицидальные проблемы. И про это надо помнить. «Но все-таки необходимо сказать, что, несмотря на некоторые, наверное, небольшие проблемы, связанные с побочными явлениями, данный трехкомпонентный препарат существенным образом продлевает жизнь больному муковисцидозом, – резюмировал на позитивной ноте эксперт. – Расчетные данные врачей из Великобритании говорят о том, что они приближаются к общей популяционной продолжительности жизни». По его словам, сейчас пришло время, когда пациенты с муковисцидозом перестали умирать или их умирает очень мало. «В этом году умер только один пациент, которому мы могли бы назначить препарат трехкомпонентной терапии, – заключил докладчик. – Еще 6 из 7 смертей ассоциированы с подготовкой или последствиями трансплантации легких. Я надеюсь, дальше цифры будут все меньше и меньше».

### Доказано практикой

**Замира Магомедовна Мержоева**, заведующая отделением пульмонологии УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, сообщила о результатах клинического наблюдения пациента, который неоднократно находился на стационарном лечении в ГКБ №4. Речь идет о молодом мужчине в возрасте 25 лет с жалобами на повышенную температуру тела (до 39 °C), одышку при небольшой физической нагрузке и в покое, а также на отсутствие аппетита, снижение массы тела на 5 кг в течение последних 2 нед. и повышенную дневную сонливость. В анамнезе больного – панкреатическая недостаточность с первых дней жизни и частые бронхиты с полутора лет. В 2006 г. пациенту была проведена потовая проба, показавшая уровень хлоридов 121 ммоль/л, выявлена инфицированность *P. aeruginosa* и определена генетически гомозигота у F508del. В 2011 г. диагноз муковисцидоза подтвердился. Тогда же была выявлена новая инфекция – *Burkholderia cenocepacia* complex. В декабре 2022 г. пациенту начали проводить таргетную терапию Оркамби, затем состоялся переход на

препарат Трикафта. В июне 2023 г. больной в связи с обострением был госпитализирован в ГКБ им. Д.Д. Плетнева. Он начал получать массивную антибактериальную терапию меропенемом – 6 г/сут и цефтазидимом – 9 г/сут. На момент госпитализации ОФВ1 пациента составлял 18%, ФЖЕЛ – 33%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 44%. На фоне назначенной таргетной терапии обострений не было с июня 2023 г.

Ухудшение наступило в октябре 2025 г.: лихорадка до 39 °С, нарастающая одышка, снижение сатурации до 70%, в связи с чем пациента госпитализировали в пульмонологическое отделение ГКБ №4. Был диагностирован муковисцидоз F508del, отмечено его тяжелое течение и обострение. У пациента также выявили хронический гнойно-обструктивный бронхит, генерализованные бронхоэктазы, хроническое инфицирование дыхательных путей, хронический панкреатит, панкреатическую недостаточность и белково-энергетическую недостаточность, дефицит массы тела (ИМТ 15,7 кг/м<sup>2</sup>). У пациента появились осложнения: острая дыхательная гиперкапническая недостаточность на фоне хронической дыхательной недостаточности и легочная гипертензия, ассоциированная с гипоксемией, функциональный класс ВОЗ – ФК III. Объективный осмотр подтвердил тяжелое состояние пациента, показал цианоз носогубного треугольника, изменение фаланг по типу барабанных палочек и ногтевых пластин по типу часовых стекол. Частота дыхательных движений составила 28–30 в минуту, сатурация в покое – 75%. Кроме того, у пациента была выявлена тахикардия. Лабораторный анализ показал повышение острофазовых маркеров: лейкоцитоз  $16,3 \times 10^9/\text{л}$ , уровень С-реактивного белка (СРБ) 354,8 мг/л, Burkholderia cepacia complex  $1 \times 10^5$  КОЕ/мл. Пациенту начали проводить антибактериальную терапию меропенемом, цефтазидимом и ко-тримоксазолом 3 раза в день. Исследование функции внешнего дыхания выявило у больного тяжелые обструктивные нарушения: ФЖЕЛ 40%, ОФВ1 13% и выраженное снижение диффузионной способности легких до 20%. Согласно данным ЭхоКГ, систолическое давление в легочной артерии составило 45 мм рт. ст., выявлена гипертрофия передней стенки правого желудочка. КТ показала двухсторонние бронхоэктазы с гнойным содержимым.

Пациенту провели таргетную терапию препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор. В связи с тяжестью состояния была усилена антибактериальная терапия: на 4-е сут. увеличена доза меропенема до 3 г 3 раза в день, цефтазидима – 5 г 3 раза в день. Продолжился прием ко-тримоксазола. Кроме того, была проведена противовоспалительная, массивная ингаляционная, ферментная и гепатопротекторная, муколитическая и дренажная терапия.

Спустя 2 ч после начала неинвазивной вентиляции легких у пациента начали улучшаться показатели, стали



Замира Магомедовна Мержоева

разрешительными гипоксемия и гиперкапния. На вторые и третьи сутки была отмечена положительная динамика по острофазовым маркерам воспаления: уровень СРБ снизился до 15,3 мг/л, уровень лейкоцитов в крови – до  $12 \times 10^9$  мг/л. На восьмые сутки госпитализации все показатели уже были в пределах нормы.

Пациенту была рекомендована следующая лекарственная терапия на амбулаторном этапе: переход с марта 2025 г. на генерический препарат Трилекса (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор), прием по схеме «150 + 100 + 50 мг (2 капс. утром + 1 капс. вечером, перорально)»; проведение антибактериальной

терапии курсами 2 раза в год с дальнейшим приемом бисептола; респираторная поддержка, неинвазивная вентиляция легких в домашних условиях, кислородная терапия с использованием стационарного и переносного при нагрузке кислородного концентратора, а также ингаляционная терапия беродуалом, ферментная и гепатопротекторная терапия, муколитическая, дренажная и витаминотерапия.

В августе 2025 г. пациент был повторно госпитализирован с жалобами на одышку при интенсивной физической нагрузке и кашель с желтой мокротой. Побочные эффекты при смене таргетной терапии больной не отмечал. Объективный осмотр показал увеличение ИМТ до 19,8 кг/м<sup>2</sup>, отсутствие отеков и цианоза. Сохраняются изменения фаланг по типу барабанных палочек и ногтевых пластин по типу часовых стекол. Сатурация в покое составила 95% и до 92% при нагрузке. «По динамике показателей мы видим, что все они в пределах нормы», – констатировала Замира Магомедовна Мержоева. Она отметила, что у пациента отсутствует лейкоцитоз, не нарастает гиперкапния, в пределах нормы находятся парциальное насыщение кислородом, уровень СРБ, печеночные ферменты. Положительную динамику демонстрирует ОФВ1, который увеличился до 22% по сравнению с показателем февраля, составляющим 15%. С 20 до 25% в указанный период увеличилась диффузионная способность. С одной стороны, это невысокие показатели, а с другой – у пациента отмечается положительная динамика.

О положительной динамике также свидетельствуют эхокардиография, показавшая снижение давления в легочной артерии с 45 до 35 мм рт. ст., и результаты КТ.

Эксперт обратила внимание участников на исследование коллег – С.А. Красовского и Р.У. Кагазежева, в котором доказаны эффективность и безопасность использования тройной фиксированной терапии. «Мы видим, что улучшаются показатели функций внешнего дыхания: ОФВ1 увеличился практически на 9%, – отметила З.М. Мержоева. – Количество госпитализаций уменьшается более чем на 70%, легочные обострения снижаются более чем на 79%, ИМТ повышается, и, соответственно, увеличивается выживаемость наших пациентов».

## Врачи и пациенты получили волшебную таблетку

Своим видением проблемы лечения муковисцидоза и опытом проведения таргетной терапии в РДКБ поделился **Сергей Юрьевич Семькин**, заведующий педиатрическим отделением РДКБ, филиал ФГАОУ ВО им. Н.И. Пирогова.

Он подчеркнул, что муковисцидоз обрекает пациентов на изнурительное ежедневное лечение. Для того чтобы продлить себе жизнь, больные вынуждены принимать огромное количество лекарственных препаратов (панкреатические ферменты, ингаляционные и пероральные муколитики, бронхолитики, желчегонные средства, витамины А, Д, Е, К, ингаляционные, пероральные и внутривенные антибиотики), использовать небулайзеры и дыхательные тренажеры.

«В этой ситуации мы мечтали о волшебной таблетке, и, наконец, она появилась на нашем рынке в виде препаратов таргетной терапии Трикафта и Трилекса», – отметил эксперт.

Он напомнил, что американский препарат Трикафта (элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор/ивакафтор) был зарегистрирован в РФ 13 июня 2023 г. Аналогичный по составу воспроизведенный препарат Трилекса (Аргентина) – 15 ноября 2024 г.

Сергей Юрьевич Семькин поделился опытом лечения препаратом Трикафта 12-летней девочки, обреченной, по его словам, на скорую гибель. К началу трехкомпонентной таргетной терапии у нее постоянно повторялись обострения бронхолегочного процесса, а ОФВ1 был меньше 30%.

В течение трех лет лечения отмечена очень хорошая динамика очищения дыхательных путей. Пациентка остается кислородозависимой, но в полостях, а они тонкостенные, практически нигде нет гноя. Сегодня девочка продолжает находиться на трехкомпонентной таргетной терапии оригинальным препаратом, спасающим ее жизнь. Другой пример из врачебной практики – пациент с муковисцидозом. На фоне лечения препаратом Трикафта в течение года у него почти полностью нивелируется мукостаз, проходит обострение и очищаются пазухи. Еще у одной пациентки произошло полное очищение гайморовых пазух после терапии препаратом Трикафта, что показали КТ и МРТ.

Эксперт сообщил, что 10 лет назад для лечения обострения бронхолегочного процесса в педиатрическом отделении РДКБ использовались оригинальные препараты Фортум, Меронем, Ципробай, ингаляционные антибиотики и т. д. При этом бактериальная обсемененность пациентов (синегнойная палочка, золотистый стафилококк, *Burkholderia cepacia* и *Achromobacter*) оставалась достаточно высокой. Спустя 10 лет, всего лишь за 3 года приема таргетных препаратов, количество выделенных микроорганизмов значительно уменьшилось. В 2022 г. только у 22% пациентов не было роста на старте таргетной терапии. Через год его не стало у 77% пациентов, и еще через год – у 72% больных муковисцидозом.



Сергей Юрьевич Семькин

Остается скудный высеv стафилококка и синегнойной палочки, практически не осталось *Burkholderia cepacia*. «Количество стафилококка, синегнойной палочки и *Burkholderia cepacia* с *Achromobacter* уменьшается», – констатировал С.Ю. Семькин. По его словам, если в 2022 г. (на старте приема препарата Трикафта) спектр микробных патогенов у больных муковисцидозом педиатрического отделения РДКБ включал 297 штаммов от 383 пациентов, то в 2023 г. (через год приема Трикафты) – 137 штаммов от 413 пациентов.

Докладчик также затронул вопрос фармакоэкономики, отметил, что с появлением таргетной терапии снизилось

количество препаратов, назначаемых больным муковисцидозом. И если общие затраты отделения в 2020 г. составляли 4 млн руб. (закупка антибиотиков – ингаляционных, пероральных, внутривенных), то к 2024 г. отделение тратит только 2 млн руб. на приобретение антибиотиков, которые используются в основном для лечения больных, не получающих таргетную терапию. «Всего лишь 900 тыс. руб. мы потратили в прошлом году на закупку Меронема и 222 тыс. руб. – на закупку Цефтазидима», – сообщил эксперт – Это колоссальная экономия просто на антимикробных препаратах». В 2021 году отделение потратило более 12 млн руб на антибиотики (внутривенные, ингаляционные и пероральные). В 2024 году – всего 2,5 млн рублей, т.е. в 6 раз меньше.

И конечно, есть ощутимая разница в стоимости двух таргетных препаратов. Упаковка препарата Трикафта стоит 1,9 млн руб., Трилекса – 1,2 млн руб.

Он также напомнил, что воспроизведенный препарат Трилекса оказался на российском фармрынке в полном соответствии с законодательством. Между тем родители больных детей опасались, что переход с оригинального препарата на генерик приведет к появлению негативных побочных эффектов. Более того, была поднята волна протеста против замены оригинального препарата. Чтобы успокоить людей, дать им справиться с беспокойством, пациентов пригласили на старт терапии. В результате 60 больных муковисцидозом (мальчики и девочки в возрасте от 6 до 17 лет) в период с января по август 2025 г. прошли через отделение, из них 40 – повторно через полгода. Анализ пота, проведенный у 41 пациента, показал нормальный уровень хлоридов ( $\leq 40$  ммоль/л по методу Гибсона – Кука) у 19 человек. У 11 больных уровень хлоридов в поте был сомнительным (41–60 ммоль/л), а у 10 человек – повышенным (61–80 ммоль/л). Функции внешнего дыхания оба препарата нормализовали примерно одинаково.

Представляет большой интерес результат лечения пациента, у которого три года назад, на старте терапии препаратом Трикафта, ОФВ1 был меньше 30%. Спустя полгода приема препарата Трилекса этот показатель составил 55%, как это было на фоне лечения препаратом Трикафта.



«Это, пожалуй, самый достоверный результат, подтверждающий, что Трикафта и Трилекса – препараты совершенно одинакового действия и одинаковой эффективности», – констатировал эксперт.

Что касается микробного спектра больных, то на фоне лечения препаратом Трилекса у 31 пациента не было высевания микроорганизмов. Отмечено незначительное количество золотистого стафилококка и синегнойной палочки.

Также важно отметить, что на фоне таргетной терапии достигнуты хорошие результаты очищения гайморовых пазух. «Всего лишь за 2 недели приема препарата Трилекса начинают очищаться лобные пазухи, решетки и гайморовы пазухи, – отметил С.Ю. Семыкин. – Естественно, что через год эти пазухи окажутся чистыми».

Отдельный вопрос связан с появлением негативных побочных эффектов. На них жаловалась часть пациентов, принимавших препарат Трилекса, в частности 6 человек – на сухой кашель. При обследовании у 4 пациентов была выявлена острая микоплазменная инфекция, у 2 – острая хламидийная инфекция. После курса лечения макролидами, продолжавшегося 2–3 нед., кашель исчез. Еще 3 подростка (1 мальчик и 2 девочки) жаловались на кашель и одышку. Как оказалось, причина была в том, что они курили вейпы. После проведения разъяснительной работы подростки перестали курить и спустя несколько месяцев уже не кашляли.

Другой случай связан с очень мнительной мамой, которая связывала небольшое повышение артериального давления, слабость и головную боль у сына с приемом

препарата Трилекса. Сам подросток дома провел суточный мониторинг артериального давления, которое показало абсолютную норму. У врачей результат был таким же. Но мама на 7 дней данную терапию отменила под наблюдением медиков. При этом давление у подростка все равно периодически повышалось, видимо из-за чрезмерного материнского внимания. Поэтому терапию препаратом Трилекса возобновили, и больше жалоб не поступало.

Еще у одного подростка с жалобой на влажный кашель по утрам был выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс, а у 3 пациентов причиной стали ингаляции солевых растворов бронхитом и колистином, на фоне которых проходило лечение Трилексой. После отмены ингаляций жалобы прекратились. Но самый интересный случай связан с появлением жалоб на кашель, одышку и хрипы у 15-летней девочки-подростка, освоившей профессию маникюриши. Жалобы появились, когда она еще получала терапию препаратом Трикафта, а на Трилексе это продолжилось. Как оказалось, причина была в химических реактивах, которыми во время работы пользовалась пациентка. Их длительное вдыхание привело к поражению легких. В феврале врачи убедили пациентку срочно прекратить заниматься данной деятельностью, и уже в августе она пришла на прием без единого хрипа в легких.

«Переход с Трикафты на Трилексу у наших пациентов проходит гладко, без осложнений, – подчеркнул С.Ю. Семыкин. – Данные о перечисленных неблагоприятных реакциях мы в Фармаконадзор не подавали, поскольку все они оказались ложными».



# Назначение препаратов по требованию для лечения бронхиальной астмы – смена парадигмы?

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

**Ю.А. Левина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, yu1999levina@gmail.com

**А.А. Бахарева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0738-8724>, b.adelheid@yandex.ru

**Д.Н. Абророва**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-6177-1032>, hotel-2002@mail.ru

**С.Н. Авдеев**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

## Резюме

Современная стратегия терапии бронхиальной астмы (БА) по требованию претерпела кардинальный пересмотр в связи с накоплением данных о рисках, связанных с чрезмерным применением короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистов (КДБА). На смену монотерапии КДБА пришла парадигма облегчения симптомов с использованием препаратов с противовоспалительным действием – фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и бронходилататоров. В данном обзоре систематизированы данные, подтверждающие эффективность и безопасность двух ключевых подходов: режима единого ингалятора (MART) с ИГКС-формотеролом и применения комбинации «ИГКС-КДБА» (будесонид-сальбутамол) исключительно для купирования симптомов. Анализ результатов исследований демонстрирует, что оба подхода значительно улучшают контроль БА и снижают риск обострений и потребность в системных глюкокортикостероидах по сравнению с монотерапией КДБА. Данный подход обеспечивает усиление противовоспалительной терапии непосредственно в период усиления симптоматики, что особенно эффективно для предотвращения обострений. На текущий момент международные эксперты считают стратегию использования комбинированных препаратов с ИГКС для купирования приступов БА предпочтительной. Так, согласно последней версии рекомендаций Глобальной инициативы по БА (Global Initiative for Asthma – GINA), терапия по требованию ИГКС-формотеролом является предпочтительной на Ступенях 1–2, на Ступенях 3–5 применяется режим постоянной поддерживающей терапии и купирования симптомов MART. При этом комбинация «ИГКС-КДБА» является альтернативной опцией для купирования симптомов, начиная со Ступени 1. Таким образом, современная терапия по требованию предоставляет новые возможности для эффективного и безопасного контроля БА, позволяя минимизировать риски, связанные с применением КДБА, и улучшить долгосрочные исходы заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, приступы, терапия по требованию, режим единого ингалятора, ингаляционные глюкокортикостероиды – формотерол, короткодействующие β-агонисты

**Для цитирования:** Трушенко НВ, Левина ЮА, Бахарева АА, Абророва БН, Авдеев СН. Назначение препаратов по требованию для лечения бронхиальной астмы – смена парадигмы? *Медицинский совет.* 2025;19(20):20–28.

<https://doi.org/10.21518/ms2025-503>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## As-Needed medication for asthma treatment: A paradigm shift?

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

**Iuliia A. Levina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, yu1999levina@gmail.com

**Alina A. Bakhareva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0738-8724>, b.adelheid@yandex.ru

**Diana N. Abrorova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-6177-1032>, hotel-2002@mail.ru

**Sergey N. Avdeev**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

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

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

## Abstract

The modern strategy for as-needed therapy in asthma has undergone a fundamental revision due to accumulating evidence of the risks associated with the overuse of short-acting β<sub>2</sub>-agonists (SABA). The paradigm has shifted from SABA monotherapy to the use of anti-inflammatory agents for symptom relief, such as fixed-dose combinations of inhaled corticosteroids (ICS) and bronchodilators. This review summarises the evidence for the effectiveness and safety of two key approaches: the single-inhaler Maintenance and Reliever Therapy (MART) regimen with ICS-formoterol and the use of an ICS-SABA combination (budesonide-salbutamol) exclusively for symptom relief. Analysis of the results of clinical trials demonstrates that both approaches significantly improve asthma control, reducing the risk of exacerbations and the need for systemic glucocorticoids,

compared with SABA monotherapy. This strategy improves the effectiveness of anti-inflammatory therapy during periods of worsening symptoms, making it particularly useful for preventing exacerbations. The use of combination drugs containing ICS for asthma symptom relief is now considered a preferred strategy by international experts. According to the latest Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines, as-needed ICS-formoterol therapy is preferred at Steps 1–2, while the MART regimen is applied at Steps 3–5. The ICS-SABA combination represents an alternative option for symptom relief starting from Step 1. Thus, modern as-needed therapy provides new possibilities for the effective and safe management of asthma, reducing the risks associated with SABA use and enhancing long-term disease outcomes.

**Keywords:** asthma, exacerbations, as-needed therapy, MART, ICS-formoterol, ICS-SABA

**For citation:** Trushenko NV, Levina IuA, Bakhareva AA, Abrorova DN, Avdeev SN. As-Needed medication for asthma treatment: A paradigm shift? *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(20):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-503>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным клиническим рекомендациям Глобальной инициативы по астме (Global Initiative for Asthma – GINA), все пациенты с бронхиальной астмой (БА) должны быть обеспечены ингалятором для быстрого купирования симптомов по требованию<sup>1</sup>. Традиционно роль препаратов скорой помощи выполняли короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА), однако накопленные данные свидетельствуют о серьезных рисках, связанных с монотерапией КДБА.

Исследования показывают, что чрезмерное использование КДБА (например,  $\geq 3$  баллончиков в год) ассоциируется с повышенным риском тяжелых обострений и смерти от астмы, а также коррелирует с ухудшением контроля над заболеванием<sup>2</sup> [1].

Учитывая риски, связанные с применением монотерапии КДБА, и необходимость в более эффективной и безопасной терапии по требованию, GINA с 2019 г. рекомендует использовать противовоспалительные препараты в сочетании с быстродействующим бронхолитиком – фиксированную комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)-формотерол в качестве средства для облегчения симптомов на всех ступенях терапии у пациентов старше 12 лет<sup>3</sup>. В обновленных рекомендациях Национальной программы по образованию и профилактике при астме США (National Asthma Education and Prevention Program – NAEPP) 2020 г. предпочтение также отдается применению быстродействующих бронходилататоров в сочетании с ИГКС (единый ингалятор с ИГКС-формотеролом для поддерживающей терапии и купирования симптомов) у пациентов в возрасте 12 лет и старше с легкой, среднетяжелой и тяжелой БА<sup>4</sup> [2].

Многочисленные исследования убедительно доказали, что применение комбинации «ИГКС-формотерол» в качестве терапии по требованию или в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования симптомов значительно снижает риск обострений у пациентов с БА старше 12 лет. Данный подход продемонстрировал преимущества как перед монотерапией КДБА, так и перед

схемами с отдельным использованием ИГКС и ингаляционных бронходилататоров [3–9].

При этом существует комплекс факторов, ограничивающих применение ИГКС в реальной практике. Ключевую роль играют убеждения пациентов относительно безопасности данной терапии. Значительная часть пациентов приравнивает ИГКС к действию системных кортикостероидов с соответствующими рисками нежелательных явлений. Вследствие этого многие отдают предпочтение терапии по требованию, такой как КДБА, вместо ежедневного приема ИГКС. Так, в исследовании INSPIRE было обнаружено, что 38% пациентов не видели необходимости в ежедневном приеме препаратов, и 90% отдавали предпочтение терапии, которая обеспечивала бы немедленное облегчение симптомов. Эти данные подчеркивают существенный разрыв между традиционными схемами лечения, требующими ежедневного использования препаратов, и ожиданиями пациентов, что часто приводит к низкой приверженности лечению и чрезмерной зависимости от КДБА [10]. Значительное влияние на приверженность лечению оказывает субъективный опыт пациентов: быстрое облегчение симптомов после применения КДБА приводит к ошибочному восприятию большей эффективности симптоматической терапии по сравнению с базисной. Немаловажную роль играет и расхождение в оценке тяжести астмы между пациентом и врачом [11].

Комбинированная терапия «ИГКС-КДБА» по требованию представляет собой решение, соответствующее предпочтениям пациентов в отношении симптом-ориентированного лечения. Такой подход помогает преодолеть проблемы соблюдения режима поддерживающей терапии, поскольку использование ингалятора определяется наличием симптомов и не требует от пациента точного понимания механизмов действия препаратов или следования сложным ежедневным процедурам. В настоящем обзоре описана ниша недавно зарегистрированного ингаляционного препарата, содержащего будесонид и сальбутамол в одном ингаляторе, в лечении пациентов с БА.

## ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ МОНОТЕРАПИИ КОРОТКОДЕЙСТВУЮЩИХ $\beta_2$ -АГОНИСТОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Регулярное использование КДБА может привести к подавлению  $\beta_2$ -рецепторов, что приводит к снижению интенсивности и продолжительности бронходилатации при

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024. Available at: <https://ginasthma.org>.

<sup>2</sup> Ibid.

<sup>3</sup> Ibid.

<sup>4</sup> National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines. 2020. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/all-publications-and-resources/2020-focused-updates-asthma-management-guidelines>.

последующем использовании КДБА, а также к повышению реактивности бронхов. В результате регулярное использование КДБА может сделать пациентов с БА более уязвимыми к воздействию триггеров и увеличить риск развития обострений астмы. При тяжелом приступе чрезмерное использование КДБА может привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам, гипокалиемии, гипоксемии и задержке в обращении за медицинской помощью, что само по себе является важным фактором риска неблагоприятного исхода [12].

Многонациональное исследование J.K. Quint et al., включившее данные 1 033 564 пациентов с БА, продемонстрировало связь между чрезмерным использованием КДБА и риском тяжелых обострений. Несмотря на то что у большинства пациентов (56,5%) была диагностирована астма легкой степени тяжести (Ступени GINA 1–2), 40,2% всех пациентов ежегодно использовали три и более баллончика КДБА, что свидетельствует о широкой распространенности практики избыточного применения симптоматической терапии. При этом пациенты, использовавшие  $\geq 3$  баллончиков КДБА в год, достоверно чаще страдали от тяжелых обострений, чем те, кто ограничивался 1–2 баллончиками [1].

Международное исследование SABINA III, включившее 8 351 пациента с БА из 24 стран, также продемонстрировало связь между чрезмерным использованием КДБА и ухудшением исходов заболевания. Анализ данных показал, что 38% пациентов получали три и более баллончиков КДБА в год, при этом назначение 3–5 баллончиков ассоциировалось с повышением риска тяжелых обострений на 40% (IRR 1,40; 95% ДИ: 1,24–1,58). Риск обострений прогрессивно возрастал и достигал 92% (IRR 1,92; 95% ДИ: 1,61–2,29) при назначении  $\geq 13$  баллончиков. Одновременно с этим увеличение

использования КДБА значительно снижало шансы достижения контроля над астмой – отношение шансов составило 0,64 (95% ДИ: 0,53–0,78) для 3–5 баллончиков и 0,33 (95% ДИ: 0,25–0,45) – для  $\geq 13$  баллончиков [13] (рис. 1).

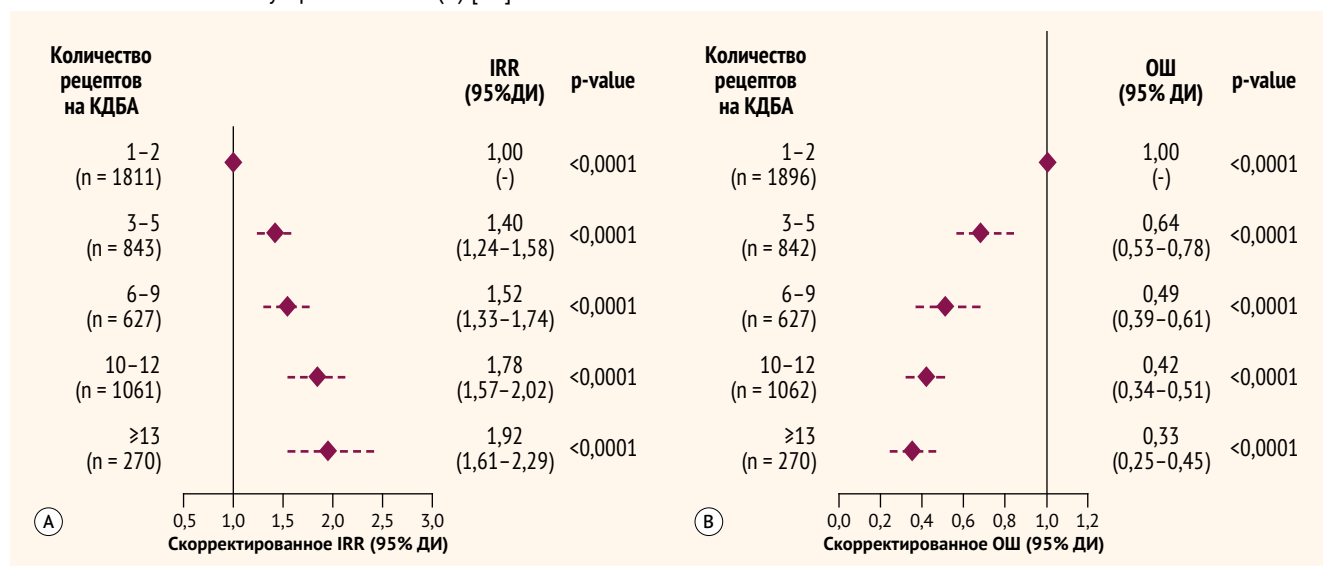
Еще одно крупное исследование M. Pollack et al., включившее 1 005 522 пациента с БА (детей старше 4 лет и взрослых), подтвердило, что использование КДБА является предиктором неблагоприятных исходов. Многофакторный анализ выявил, что именно количество назначений КДБА стало независимым фактором, в наибольшей степени влияющим на риск последующих обострений. Каждое дополнительное назначение КДБА ассоциировалось с повышением частоты обострений на 26% (95% ДИ: 1,25–1,27), а также значительно увеличивало вероятность тяжелого обострения, требующего госпитализации (ОШ 1,44; 95% ДИ: 1,41–1,48) или обращения в отделение неотложной помощи (ОШ 1,94; 95% ДИ: 1,91–1,98) [14].

В исследовании G. Garcia et al. показано, что курение, более высокие исходные показатели Опросника по контролю над астмой-5 (Asthma Control Questionnaire-5 – ACQ-5) и индекса массы тела, а также длительный стаж БА ассоциировались с увеличением использования КДБА ( $p < 0,01$ ). В свою очередь, увеличение потребности в КДБА коррелировало с более высоким риском обострений и более высокими показателями ACQ-5 независимо от проводимой базисной терапии. Переход пациентов, не ответивших на лечение, с монотерапии ИГКС на комбинированную терапию через 3 мес. привел к немедленному снижению использования КДБА [15].

Крайне важно подчеркнуть актуальность проблемы монотерапии КДБА и в нашей стране. При сравнимых с другими странами в ретроспективном анализе на основе данных SYGMA2 российская популяция практически не отличалась от популяции остальных стран по

● **Рисунок 1.** Связь между назначениями короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и тяжелыми обострениями за последние 12 месяцев (А), а также уровнем контроля симптомов астмы (В) [13]

● **Figure 1.** Association between short-acting  $\beta_2$ -agonist prescriptions and severe exacerbations within the past 12 months (А) and the level of asthma symptom control (В) [13]



Примечание: А – скорректированный коэффициент частоты встречаемости (IRR) тяжелых обострений БА в зависимости от количества назначенных баллончиков КДБА за прошлый год (n = 4612). В – скорректированное отношение шансов (ОШ) достижения как минимум частично контролируемой астмы в зависимости от количества назначенных баллончиков КДБА за прошлый год (n = 4597).



демографическим параметрам, статусу курения и длительности заболевания, однако имела статистически значимо худшие функциональные показатели по спирометрии. При оценке структуры терапии только 48% пациентов в Российской Федерации (РФ) получали регулярную базисную терапию с достижением контроля БА, тогда как 52% использовали исключительно КДБА и не достигали контроля заболевания. При этом в РФ также была больше доля пациентов, перенесших хотя бы одно тяжелое обострение БА за предшествующий год (30,1%), по сравнению с 20,7% в других странах [16].

### ТАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ «ИГКС-ФОРМОТЕРОЛ» ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ

Стратегия использования ИГКС-формотерола для купирования симптомов снижает риск тяжелых обострений астмы по сравнению с применением для этой цели КДБА на всех ступенях терапии БА [1]. Этот эффект объясняется одновременным воздействием на ключевые звенья патогенеза БА: быстрое купирование бронхоспазма и своевременное подавление лежащего в основе заболевания воспаления.

Клиническая эффективность фиксированных комбинаций для терапии по требованию основана на доказанном синергическом взаимодействии ИГКС и  $\beta_2$ -агониста. Помимо медленных геномных эффектов, ИГКС оказывают быстрые негеномные эффекты, уменьшая отек слизистой дыхательных путей уже через несколько минут после ингаляции. В свою очередь,  $\beta_2$ -агонисты потенцируют противовоспалительный эффект кортикостероидов, усиливая работу их рецепторов, что подавляет выработку медиаторов воспаления. Также наблюдается взаимное улучшение бронхолитического действия: ИГКС повышают чувствительность  $\beta_2$ -рецепторов и потенциально продлевают действие бронходилататоров. Удобство одновременного введения двух препаратов с разными механизмами действия в одном ингаляторе также дает преимущества по сравнению с использованием каждого препарата по отдельности. Более того, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, помимо удобства, одновременная доставка обоих препаратов может повысить их терапевтическую эффективность [11]. Кроме того, совместное применение быстродействующего бронхолитика и ИГКС оказывает влияние на уровень эозинофилов и IgE в периферической крови при обострении астмы ( $p < 0,05$ ) [17].

Применение ИГКС-формотерола в режиме по требованию получило убедительное подтверждение в крупных рандомизированных исследованиях. В исследованиях SYGMA1 и SYGMA2 режим «будесонида-формотерола» по требованию продемонстрировал превосходство над монотерапией КДБА в контроле симптомов (34,4% vs. 31,1% нед. с хорошим контролем; ОШ 1,14,  $p = 0,046$ ) и снижении частоты тяжелых обострений на 64% (0,07 vs. 0,20 в год) [8]. При сравнении с регулярной терапией будесонидом режим «по требованию» показал сопоставимую эффективность в профилактике обострений

(ОШ 0,83–0,97) при значительном снижении суточной дозы ИГКС (57–66 мкг vs. 267–340 мкг) [7, 18]. В открытом исследовании R. Beasley et al. также подтверждено снижение частоты обострений на 51% при использовании будесонида-формотерола по требованию по сравнению с альбутеролом (0,195 vs. 0,400 на пациента в год; ОШ 0,49;  $p < 0,001$ ) с достижением противовоспалительного эффекта (снижение FeNO с 37–38 до 25–26 ppb). Примечательно, что будесонид-формотерол по требованию также превосшел регулярную терапию будесонидом по предотвращению тяжелых обострений, что может объясняться более физиологичным режимом доставки противовоспалительного препарата непосредственно в период ухудшения состояния. При этом регулярная терапия сохранила преимущество в контроле ежедневных симптомов [3].

Важным преимуществом стратегии единого ингалятора является ее эффективность при среднетяжелой и тяжелой астме. В исследовании с участием 2 309 пациентов режим «будесонид-формотерол» для поддерживающей терапии и купирования симптомов обеспечил снижение общей частоты обострений на 19% (25 vs. 31 событие на 100 пациентов в год;  $p = 0,039$ ) и сокращение обострений, требующих госпитализации, на 31% (9 vs. 13 событий;  $p = 0,046$ ) по сравнению с фиксированной комбинацией «салметерол-флутиказон». При этом достигалось 38% снижения суточной дозы ИГКС (792 мкг vs. 1000 мкг;  $p < 0,0001$ ) [19].

В 52-недельном рандомизированном исследовании у взрослых с легкой и среднетяжелой астмой продемонстрированы преимущества терапии будесонидом-формотеролом по требованию перед стандартной поддерживающей терапией. Применение комбинированного препарата по необходимости привело к достоверному снижению частоты тяжелых обострений на 31% по сравнению с режимом базисной терапии будесонидом и использованием тербуталина по требованию (ОШ 0,69 (95% ДИ: 0,48–1,00),  $p = 0,049$ ). Частота обострений БА за год составила 0,119 в группе комбинированной терапии против 0,172 – в группе контроля. Профиль безопасности был сопоставим между группами с аналогичной частотой нежелательных явлений, наиболее распространенным из которых был назофарингит (35% vs. 32%) [4].

Объединенный анализ двух двойных слепых исследований подтвердил, что режим единого ингалятора значимо снижает частоту эпизодов повышенного использования симптоматической терапии (>6 ингаляций/день) и риск обострений в последующий 21 день (2,5–3,4% против 6,0–10,1% дня). Эпизоды с потреблением > 6 ингаляций/день служили предиктором восьмикратного увеличения риска обострений [20].

Важным преимуществом стратегии по требованию является ее соответствие предпочтениям пациентов, которые чаще выбирают терапию по необходимости в связи с интермиттирующим характером симптомов и опасениями относительно длительного приема кортикостероидов. Это особенно актуально для пациентов с низкой приверженностью к регулярной терапии, что делает данную стратегию перспективной альтернативой для ведения пациентов с легкой астмой [3].

Данные доказательства легли в основу глобальной стратегии GINA, которая с 2019 г. рекомендует применение режима ИГКС-формотерол по требованию в качестве предпочтительной терапии на Ступенях 1–2 у взрослых и подростков вместо монотерапии КДБА. На этих ступенях терапия ограничивается только применением низкодозового ИГКС-формотерола по потребности (режим «anti-inflammatory reliever» – AIR). На Ступенях 3–5 лечение расширяется до режима единого ингалятора, когда ИГКС-формотерол используется как для регулярного поддержания контроля, так и для купирования симптомов по требованию (режим «maintenance-and-reliever therapy» – MART)<sup>5</sup>. В обновлениях GINA-2024 этот подход сохраняется как основной (Трек 1), поскольку он не только улучшает приверженность, но и обеспечивает эффективное снижение риска тяжелых обострений через своевременное противовоспалительное действие при каждом использовании ингалятора на всех ступенях терапии.

Современные российские исследования демонстрируют сохраняющиеся проблемы в достижении контроля над БА в реальной клинической практике. Многоцентровое исследование с участием 3 214 пациентов из 124 центров выявило неконтролируемое течение заболевания у 56% пациентов, при этом доля контроля снижалась по мере увеличения объема терапии с 28,6% на Ступени 4 GINA до 8,9% – на Ступени 5. Анализ эффективности различных терапевтических подходов показал преимущества стратегии MART, которая ассоциировалась с достоверно более высоким уровнем контроля (разница > 0,5 балла по ACQ-5) и снижением частоты обострений на 35–45% по сравнению с традиционной терапией фиксированными комбинациями «ИГКС-ДДБА». Приверженность лечению оказалась ключевым фактором эффективности – у пациентов с низкой приверженностью риск неконтролируемого течения был в 2,64 раза выше (ОШ 2,64; 95% ДИ: 2,188–3,191), при этом наилучшие показатели приверженности отмечались в подгруппе пациентов, получавших терапию в режиме MART. Полученные данные обосновывают важность выбора терапевтической стратегии, учитывающей не только эффективность, но и способность режима лечения поддерживать высокий уровень комплаентности [21–23].

Кроме снижения риска обострений и лучшим контролем над течением БА, доказана экономическая целесообразность применения комбинации «ИГКС-формотерол» по требованию или в режиме единого ингалятора. Полученные данные убедительно свидетельствуют, что широкое внедрение комбинированной терапии будесонидом-формотеролом позволяет не только улучшить клинические исходы, но и существенно снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

В российском исследовании фармакоэкономический анализ продемонстрировал значительные преимущества применения комбинированной терапии будесонидом-формотеролом у пациентов с БА различной степени тяжести. Несмотря на увеличение расходов на

фармакотерапию на 1,7 млрд руб. за трехлетний период, прямые нелекарственные затраты, связанные с лечением осложнений, сократились на 8,3 млрд руб., что обеспечило чистую экономию прямых затрат в размере 6,7 млрд руб. Все это продемонстрировано на фоне значительной эффективности в предотвращении обострений: за трехлетний период применения комбинированной терапии было предотвращено 13 064 обострения БА, с прогрессирующим эффектом – 3 137 случаев в первый год, 4 393 – во второй и 5 534 – в третий [24].

Похожие результаты получены в китайской популяции в сравнительном анализе экономической эффективности будесонида-формотерола в качестве средства для купирования симптомов и поддерживающей терапии по сравнению с комбинацией «салметерол-флутиказон» с сальбутамолом. Применение будесонида-формотерола привело к достоверному снижению частоты обострений (13,6 vs. 15,9 случаев) и увеличению показателя качества жизни (Quality-Adjusted Life Year – QALY) на 0,0077 при дополнительных затратах в размере 196,38 юань за весь период наблюдения. Вероятность экономической эффективности терапии будесонидом-формотеролом достигла 83% [25].

## РОЛЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ/ $\beta_2$ -АГОНИСТОВ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Первые попытки создания противовоспалительной терапии по требованию в сочетании с КДБА были связаны с комбинацией беклометазона и сальбутамола. Исследования демонстрировали клинически значимое улучшение функции легких при использовании данной комбинации у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой. В педиатрической практике было отмечено существенное увеличение провоцирующей концентрации, вызывающей 20% снижение ОФВ<sub>1</sub> (с 1,21 до 4,22;  $p < 0,05$ ) при комбинированном лечении, в то время как монотерапия беклометазоном не дала значимых результатов [26]. Косвенные доказательства эффективности такого подхода были также получены в исследовании F.D. Martinez et al., где раздельное применение беклометазона и сальбутамола через два ингалятора у детей сокращало время до первого тяжелого обострения на 38% (ОШ 0,62 (95% ДИ: 0,37–1,05),  $p = 0,07$ ) по сравнению с монотерапией сальбутамолом [27]. Профиль безопасности комбинированной терапии был в целом благоприятным: в одном из исследований незначительные побочные эффекты отмечались лишь у 2,7% участников [28]. Исследование A. Papi et al., посвященное легкой форме астмы, показало, что использование беклометазона дипропионата с сальбутамолом 250/100 мкг в качестве единственного ингалятора для купирования симптомов было столь же эффективно, как и поддерживающее лечение беклометазоном дипропионатом 250 мкг два раза в день с отдельным сальбутамолом для купирования симптомов, при этом уровень воздействия ИГКС был ниже [29].

Однако с появлением более безопасных ингаляционных кортикостероидов 2-го поколения и стратегических

<sup>5</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024. Available at: <https://ginasthma.org>.

преимуществ формотерола как бронходилататора с быстрым бронхолитическим действием это направление не получило развития.

Важным этапом стало появление новой фиксированной комбинации «ИГКС-КДБА» (будесонид-сальбутамол), одобренной Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration – FDA) в 2023 г., которая продемонстрировала не только эффективное купирование симптомов, но и значимое снижение частоты тяжелых обострений БА по сравнению с использованием для купирования приступов КДБА [30, 31].

Это открыло новую эру в терапии астмы по требованию. Если ранее для противовоспалительного эффекта при купировании симптомов необходимо было использовать либо ИГКС-формотерол, либо отдельные ингаляторы, то теперь появилась универсальная опция – фиксированная комбинация «ИГКС-КДБА» в одном ингаляторе. Современным ответом на клиническую потребность в универсальном ингаляторе для купирования симптомов стала фиксированная комбинация будесонида и сальбутамола (Айрсупра). Препарат был зарегистрирован для применения у пациентов с астмой в возрасте 18 лет и старше с целью купирования симптомов по мере необходимости, профилактики бронхоспазма и снижения риска обострений. Признанием клинической значимости этого подхода стало включение терапии «ИГКС-КДБА» в рекомендации GINA-2023 в качестве альтернативного варианта (Трек 2) для облегчения симптомов у пациентов в возрасте 12 лет и старше, для которых использование предпочтительного Трека 1 невозможно<sup>6</sup>.

Современная доказательная база эффективности фиксированной комбинации «будесонид-сальбутамол» для терапии по требованию основана на результатах ключевых рандомизированных контролируемых исследований – DENALI, MANDALA и BATURA. В двойном слепом рандомизированном исследовании DENALI с участием 1 001 пациента с легкой и среднетяжелой БА была продемонстрирована эффективность и безопасность фиксированной комбинации «будесонид-сальбутамол» для терапии по требованию. Основной анализ эффективности, включивший 989 пациентов старше 12 лет с исходно недостаточным контролем заболевания (средний показатель ACQ-7 = 2,2), показал, что комбинация в дозах 160/180 мкг и 180/80 мкг обеспечивает достоверное улучшение функции легких. Прирост ОФВ<sub>1</sub> за 6 ч после ингаляции превышал показатели плацебо на 161,9 мл ( $p < 0,001$ ), а монотерапии будесонидом – на 80,7 мл ( $p = 0,003$ ). Бронхолитический эффект наступал через 7,0–7,5 мин, что было сопоставимо с эффектом сальбутамола (9,5 мин) [30].

Особого внимания заслуживает значительное снижение частоты тяжелых обострений в группах комбинированной терапии (2,0–2,5%) по сравнению с группой сальбутамола (10,2%). У пациентов с исходно плохим контролем астмы (ACQ-7 > 1,5) комбинация увеличивала вероятность достижения клинически значимого ответа в 2,3 раза. Профиль безопасности препарата был сопоставим с монотерапией: нежелательные явления отмечались у 31–35%

пациентов, преимущественно легкой и средней степени тяжести, с низкой частотой местных реакций на ИГКС ( $\leq 2\%$ ) и серьезных нежелательных явлений (1,3%) [30].

Последующий анализ данных подтвердил способность комбинации 180/160 мкг снижать риск прогрессирования от ухудшения состояния до тяжелого обострения на 41% по сравнению с сальбутамолом. Профиль безопасности комбинированной терапии во всех исследованиях был сопоставим с монотерапией, с низкой частотой местных побочных эффектов, характерных для ИГКС [32].

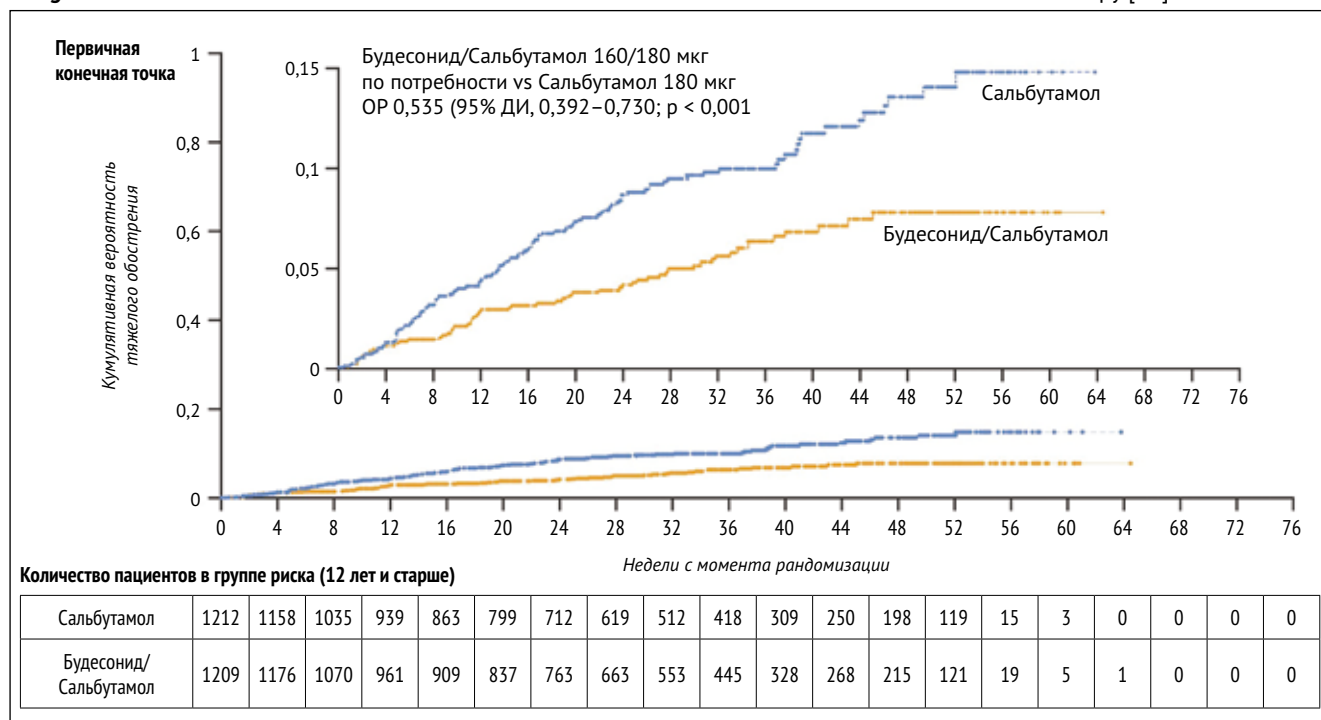
Еще одно масштабное рандомизированное исследование MANDALA, включившее 3 123 пациента с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой астмой, получавших базисную терапию ИГКС, продемонстрировало значимые преимущества использования для купирования приступов фиксированной комбинации «будесонид-сальбутамол» по сравнению с монотерапией сальбутамолом. У пациентов с исходно недостаточным контролем заболевания (средний показатель ACQ-5 = 2,6) комбинированная терапия в дозе 180/160 мкг обеспечила снижение риска тяжелых обострений на 26% (ОШ 0,74; 95% ДИ: 0,62–0,89;  $p = 0,001$ ). Годовая частота обострений была достоверно ниже в группах комбинации (0,43–0,48 vs. 0,58), также отмечалось снижение потребности в системных глюкокортикоидных препаратах на 36% и улучшение функции легких (прирост ОФВ<sub>1</sub> на 69,1 мл к 12-й нед.). Наряду с улучшением объективных показателей, комбинация обеспечила клинически значимое улучшение контроля астмы (ОШ 1,22) и качества жизни пациентов. Профиль безопасности был сопоставим с монотерапией сальбутамолом: общая частота нежелательных явлений составила 46,2–47,1% с низкой частотой местных реакций на ИГКС (кандидоз полости рта – 0,5–1,0%, дисфония – 0,4–0,6%). Важно отметить, что частота событий, связанных с астмой, была достоверно ниже в группах комбинации (1,8–1,9% vs. 3,3%), что дополнительно подтверждает ее эффективность [31].

В крупном виртуальном децентрализованном многоцентровом двойном слепом событийном исследовании фазы 3b BATURA с участием лиц в возрасте 12 лет и старше, включившем 2 516 пациентов с неконтролируемой легкой астмой, продемонстрированы значительные преимущества фиксированной комбинации «будесонид-сальбутамол» по сравнению с сальбутамолом по требованию на фоне продолжающейся поддерживающей терапии (КДБА в виде монотерапии или КДБА в комбинации с низкодозной базисной терапией ИГКС или антагонистом лейкотриеновых рецепторов). Использование исследуемого препарата фиксировалось с помощью датчика Hailie, прикрепленного к исследуемому препарату в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) [33]. Исследование было досрочно прекращено в связи с доказанной эффективностью комбинированной терапии. Среди 2 421 пациента, включенного в окончательный анализ (средний возраст > 18 лет в 97,2% случаев), применение будесонида-сальбутамола привело к достоверному снижению частоты тяжелых обострений на 47% (отношение рисков 0,53; 95% ДИ: 0,39–0,73;  $p < 0,001$ ). Годовая частота обострений составила 0,15 в группе комбинации против 0,32 – в группе сальбутамола ( $p < 0,001$ ) [34].

<sup>6</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org>.

● **Рисунок 2.** Снижение риска первого тяжелого обострения бронхиальной астмы при применении терапии будесонидом-сальбутамолом [34]

● **Figure 2.** Reduction in the risk of the first severe asthma exacerbation with budesonide-salbutamol therapy [34]



Примечание: Статистически значимое снижение риска тяжелых обострений БА на 47% при применении терапии будесонидом-сальбутамолом по сравнению с сальбутамолом.

Важным преимуществом комбинированной терапии стало снижение системной нагрузки глюкокортикоидами на 63% – средняя годовая доза системных стероидов уменьшилась с 61,9 мг до 23,2 мг в пересчете на преднизолон. Профиль безопасности был сопоставим между группами: общая частота нежелательных явлений составила 42,2% и 43,5% соответственно, при этом местные реакции, связанные с применением ИГКС, отмечались менее чем у 2% пациентов. Серьезные нежелательные явления регистрировались с одинаковой частотой (3,1% в каждой группе) и не были связаны с исследуемой терапией [34].

J. Truong et al. провели анализ подгруппы пожилых людей из исследований MANDALA и DENALI. В исследовании MANDALA не было статистически значимой разницы между группой пожилых пациентов, получавших будесонид-сальбутамол, и группой пациентов, получавших только сальбутамол по потребности, но результаты были в пользу использования комбинации. В исследовании DENALI терапия будесонидом-сальбутамолом 180/160 мкг обеспечила достоверное улучшение функции легких по показателю ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с монотерапией. Оба исследования продемонстрировали благоприятный профиль безопасности комбинированной терапии с минимальной частотой побочных эффектов [35].

Полученные данные убедительно свидетельствуют, что фиксированная комбинация «будесонид-сальбутамол» обеспечивает значимое снижение риска тяжелых обострений и системной стероидной нагрузки при сохранении благоприятного профиля безопасности у пациентов с легкой неконтролируемой астмой.

Это можно интерпретировать как то, что будесонид-сальбутамол может применяться исключительно

в качестве терапии для облегчения симптомов при астме различной степени тяжести, начиная со Ступени 1 и выше, где пациент уже нуждается в регулярной поддерживающей терапии ИГКС. Хотя на практике разграничение между интермиттирующей и легкой персистирующей астмой (Ступени 1 и 2) может быть затруднено, будесонид-сальбутамол не заменяет предпочтительную для Ступени 1 схему «ИГКС-формотерол» по требованию, а служит более безопасной альтернативой КДБА у пациентов с подтвержденной персистирующей астмой, уже получающих базисную противовоспалительную терапию<sup>7</sup> [35].

Препарат будесонид-сальбутамол в форме ДАИ применяется по 2 дозы для купирования симптомов, с максимальной суточной дозой 12 ингаляций<sup>8</sup>. Для пациентов с легкой астмой, регулярно использующих 6–12 доз в день, такая терапия становится эквивалентной режиму MART [36]. Потенциальной проблемой остается назначение разных устройств доставки (например, дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) для базисной терапии и ДАИ – для симптоматической), что может осложнить технику ингаляции. Оптимальным решением является использование единого устройства типа ДАИ со спейсером как для базисной терапии, так и для купирования симптомов: это позволяет оптимизировать легочную депозицию препарата, избежать проблем с координацией вдоха и минимизировать местные побочные эффекты ИГКС [36].

<sup>7</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024. Available at: <https://ginasthma.org>.

<sup>8</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата будесонид-сальбутамол для медицинского применения. Режим доступа: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7a28f733-a4b5-408f-af83-8ca888fa0b7a](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7a28f733-a4b5-408f-af83-8ca888fa0b7a).



В настоящее время продолжают исследования, посвященные применению «ИГКС-КДБА» при БА. В рамках одного исследования будет проведено сравнение будесонида-сальбутамола и сальбутамола при легкой астме с точки зрения использования средств для купирования приступа бронхоспазма, вызванного маннитолом (NCT05555290). В другом исследовании (NCT05505734) будет проведено сравнение будесонида-сальбутамола с использованием сальбутамола при легкой астме в режиме AIR по времени до первого тяжелого обострения [36]. Также в текущее время продолжается исследование эффективности будесонида-сальбутамола в подростковой популяции 12–17 лет с анализом частоты тяжелых обострений (NCT06307665)<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> A Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Phase IIb 52 Week Study Evaluating the Efficacy and Safety of PT027 Compared With PT007 Administered as Needed in Participants 12 to < 18 Years of Age With Asthma (ACADIA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06307665>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фиксированная комбинация «будесонид-сальбутамола» обеспечивает не только быстрое купирование бронхоспазма, но и значимое снижение риска тяжелых обострений за счет одновременного противовоспалительного действия, что подтверждает ее преимущества перед традиционной монотерапией КДБА в качестве средства для терапии по требованию. Долгое время на рынке отсутствовала фиксированная комбинация «ИГКС-КДБА», которая могла бы стать универсальным решением для терапии по требованию, особенно для пациентов, чья базисная терапия не включает использование комбинации «ИГКС-формотерол».



Поступила / Received 20.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2025

Принята в печать / Accepted 10.10.2025

## Список литературы / References

- Quint JK, Arnetorp S, Kocks JWH, Kupczyk M, Nuevo J, Plaza V et al. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(9):2297–2309.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.047>.
- Panettieri RA Jr. Clinical Management of Asthma in the Twenty-First Century. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(15):S1–S2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.060>.
- Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2020–2030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901963>.
- Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Holliday M, Vohldikova P et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10202):919–928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31948-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8).
- Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):725–736. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x>.
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zheng J, Gustafson P et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):149–158. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30416-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30416-1).
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715274>.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006;368(9537):744–753. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69284-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69284-2).
- Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(9):1403–1418. <https://doi.org/10.1185/030077904125004457>.
- Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-13>.
- Panettieri RA Jr, Chipps BE, Skolnik N, George M, Murphy K, Lugogo N. The Use of Albuterol/Budesonide as Reliever Therapy to Reduce Asthma Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):882–888. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.043>.
- Krings JG, Beasley R. The Role of ICS-Containing Rescue Versus SABA Alone in Asthma Management Today. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):870–879. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.011>.
- Bateman ED, Price DB, Wang HC, Khattab A, Schonfeldt P, Catanzariti A et al. Short-acting  $\beta_2$ -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J*. 2022;59(5):2101402. <https://doi.org/10.1183/13993003.01402-2021>.
- Pollack M, Gandhi H, Tkacz J, Lanz M, Lugogo N, Gilbert I. The use of short-acting bronchodilators and cost burden of asthma across Global Initiative for Asthma-based severity levels: Insights from a large US commercial and managed Medicaid population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022;28(8):881–891. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.21498>.
- Garcia G, van Dijkman SC, Pavord I, Hozawa S, Kuna P, Kawata A et al. A Simulation Study of the Effect of Clinical Characteristics and Treatment Choice on Reliever Medication Use, Symptom Control and Exacerbation Risk in Moderate-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2024;41(8):3196–3216. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02914-w>.
- Айсанов ЗР, Авдеев СН, Архипов ВВ, Белевский АС, Вознесенский НА. Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования SYGMA2. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):449–455. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200812>.
- Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, Belevsky AS, Voznesenskiy NA. Peculiarities of Mild Asthma in Russia: the Results of SYGMA2 Study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(4):449–455. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200812>.
- Liu J, Wang Y, Tang Y, Liu G, Chen Q. Effects of budesonide combined with salbutamol on pulmonary function and peripheral blood eosinophiles and IgE in patients with acute attack of bronchial asthma. *Pak J Med Sci*. 2022;38(6):1495–1500. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.6.5718>.
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877–1887. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715275>.
- Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007;101(11):2437–2446. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.07.014>.
- Buhl R, Kuna P, Peters MJ, Jorup C, Naya IP, Magyar P et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res*. 2012;13(1):59. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-59>.
- Архипов ВВ, Григорьева ЕВ, Гавришина ЕВ. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;6(6):87–93. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>.
- Arkhipov VV, Grigoryeva E.V., Gavrilina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pulmonologiya*. 2011;6(6):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>.
- Архипов ВВ, Айсанов ЗР, Авдеев СН. Эффективность комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов в реальной клинической практике: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с астмой. *Пульмонология*. 2021;31(5):613–626. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626>.
- Arkhipov VV, Aisanov ZR, Avdeev SN. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):613–626. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
- Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Vasil'eva OS, Geppe NA et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
- Зырянов СК, Дьяков ИН, Айсанов ЗР. Фармакоэкономическая целесообразность применения фиксированной комбинации будесонида/формотерола при лечении пациентов с бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):850–858. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201715>.
- Zyryanov SK, Dyakov IN, Aisanov ZR. Pharmacoeconomics analysis of using a fixed combination of budesonide/formoterol in patients with asthma

- in the health care system of the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(7):850–858. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201715>.
25. Zhou K, Zhang M, Zuo C, Xie X, Xuan J. Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol SMART therapy versus salmeterol/fluticasone plus as-needed SABA among patients ≥12 years with moderate asthma from the Chinese societal perspective. *J Med Econ*. 2024;27(1):1018–1026. <https://doi.org/10.1080/13696998.2024.2385191>.
  26. Bennati D, Piacentini GL, Peroni DG, Sette L, Testi R, Boner AL. Changes in Bronchial Reactivity in Asthmatic Children After Treatment with Beclomethasone Alone or in Association with Salbutamol. *J Asthma*. 1989;26(6):359–364. <https://doi.org/10.13109/02770908909073279>.
  27. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):650–657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62145-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62145-9).
  28. Bonnaud F, Desfougères JL. Treatment of asthma in the adult using a combination of salbutamol 100 micrograms + beclomethasone 50 micrograms. Results of a study on 1917 patients seen in general medicine. *Allerg Immunol*. 1991;23(7):295–300. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1741929/>.
  29. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040–2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063861>.
  30. Chipps BE, Israel E, Beasley R, Panettieri RA Jr, Albers FC, Rees R et al. Albuterol-Budesonide Pressurized Metered Dose Inhaler in Patients With Mild-to-Moderate Asthma: Results of the DENALI Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2023;164(3):585–595. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.035>.
  31. Papi A, Chipps BE, Beasley R, Panettieri RA Jr, Israel E, Cooper M et al. Albuterol-Budesonide Fixed-Dose Combination Rescue Inhaler for Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(22):2071–2083. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203163>.
  32. Chipps BE, Papi A, Beasley R, Israel E, Panettieri RA Jr, Albers FC et al. Albuterol-budesonide rescue reduces progression from asthma deterioration to severe exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(10):2847–2851. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.06.037>.
  33. LaForce C, Albers FC, Cooper M, Danilewicz A, Darken P, Gilbert I et al. A Fully Decentralized Randomized Controlled Study of As-Needed Albuterol-Budesonide Fixed-Dose Inhaler in Mild Asthma: The BATURA Study Design. *J Asthma Allergy*. 2024;17:801–811. <https://doi.org/10.2147/JAA.S471134>.
  34. LaForce C, Albers F, Danilewicz A, Darken P, Gilbert I, Papi A et al. As-Needed Albuterol-Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2025;393(2):113–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2504544>.
  35. Truong J, Cauthon KAB. Combination Inhaled Corticosteroid and Short-acting Beta2 Agonist (ICS-SABA) Use for Older Adults With Asthma. *Sr Care Pharm*. 2025;40(1):3–9. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2025.3>.
  36. Lipworth B, Kuo CR, Stewart K, Chan R. Budesonide/Formoterol or Budesonide/Albuterol as Anti-Inflammatory Reliever Therapy for Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):889–893. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.02.003>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев  
 Концепция и дизайн исследования – Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев  
 Написание текста – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, А.А. Бахарева, Д.Н. Абророва  
 Сбор и обработка материала – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина  
 Обзор литературы – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, А.А. Бахарева, Д.Н. Абророва  
 Анализ материала – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина  
 Редактирование – Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев

### Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev  
 Study concept and design – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev  
 Text development – Natalia V. Trushenko, Iuliia A. Levina, Alina A. Bakhareva, Diana N. Abrorova  
 Collection and processing of material – Natalia V. Trushenko  
 Literature review – Natalia V. Trushenko, Iuliia A. Levina, Alina A. Bakhareva, Diana N. Abrorova  
 Material analysis – Natalia V. Trushenko, Iuliia A. Levina  
 Editing – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev  
 Approval of the final version of the article – Natalia V. Trushenko, 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 Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; [trushenko.natalia@yandex.ru](mailto:trushenko.natalia@yandex.ru)

**Левина Юлия Алексеевна**, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [yu1999levina@gmail.com](mailto:yu1999levina@gmail.com)

**Бахарева Алина Алексеевна**, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [b.adelheid@yandex.ru](mailto:b.adelheid@yandex.ru)

**Абророва Диана Норбековна**, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [hotel-2002@mail.ru](mailto:hotel-2002@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](mailto:serg_avdeev@list.ru)

### Information about the authors:

**Natalia V. Trushenko**, 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; Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; [trushenko.natalia@yandex.ru](mailto:trushenko.natalia@yandex.ru)

**Iuliia A. Levina**, Postgraduate Student 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; [yu1999levina@gmail.com](mailto:yu1999levina@gmail.com)

**Alina A. Bakhareva**, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [b.adelheid@yandex.ru](mailto:b.adelheid@yandex.ru)

**Diana N. Abrorova**, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [hotel-2002@mail.ru](mailto:hotel-2002@mail.ru)

**Sergey N. Avdeev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head 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; Leading Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)

# Расширение представления о понятии хронической обструктивной болезни легких: концепция Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm)

**А.В. Будневский**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>, budnev@list.ru

**С.Н. Авдеев**<sup>2,3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

**О.С. Саурина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2182-1310>, saurina051@mail.ru

**А.Ю. Симион**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>, al-simion@yandex.ru

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

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

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр по профилю «Ппульмонология»; 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, стр. 10

## Резюме

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких имеет высокую распространенность, заболеваемость и смертность, что делает актуальной проблему ранней диагностики предшествующих состояний, включая PRISm. Несмотря на растущий интерес к PRISm, патогенез и клинические последствия данного состояния остаются недостаточно изученными.

**Цель.** Провести поиск и анализ научных данных о PRISm, включая эпидемиологию, патогенез, диагностику, связь данного состояния с другими заболеваниями.

**Материалы и методы.** Поиск материала осуществлен в электронных базах данных eLIBRARY.ru, КиберЛенинка, PubMed, Cochrane Library за 2009–2025 гг. по ключевым словам. Для анализа были отобраны публикации результатов оригинальных исследований.

**Результаты.** Анализ современных результатов исследований свидетельствует, что PRISm представляет собой гетерогенное состояние, характеризующееся снижением ОФВ<sub>1</sub> (<80%) при сохранном соотношении ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (>70%). Распространенность PRISm варьирует от 3 до 20% и ассоциирована с такими факторами риска, как курение, ожирение, загрязнение воздуха, метаболические нарушения (например, сахарный диабет 2-го типа) и генетическая предрасположенность. Патогенетические механизмы включают рестриктивные изменения (фиброз, снижение растяжимости легочной ткани), системное воспаление (повышение уровней интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли) и окислительный стресс. PRISm ассоциирован с повышенным риском прогрессирования в ХОБЛ, развития сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности, что подчеркивает его клиническую значимость.

**Выводы.** PRISm является гетерогенным и клинически значимым состоянием, требующим междисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения его патофизиологии, разработки стандартизированных диагностических критериев и персонализированных терапевтических стратегий. Результаты современных научных исследований подчеркивают важность раннего выявления PRISm для улучшения прогноза пациентов.

**Ключевые слова:** спирометрия, ранняя диагностика, эпидемиология, патогенез, факторы риска

**Для цитирования:** Будневский АВ, Авдеев СН, Саурина ОС, Симион АЮ. Расширение представления о понятии хронической обструктивной болезни легких: концепция Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm). *Медицинский совет.* 2025;19(20):30–38. <https://doi.org/10.21518/ms2025-350>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Expanding the concept of chronic obstructive pulmonary disease: The concept of Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm)

**Andrey V. Budnevsky**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>, budnev@list.ru

**Sergey N. Avdeev**<sup>2,3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

**Olga S. Saurina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2182-1310>, saurina051@mail.ru

**Aleksey Yu. Simion**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>, al-simion@yandex.ru

<sup>1</sup> Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

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

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Pulmonology; 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia

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

## Abstract

**Introduction.** Chronic obstructive pulmonary disease has a high prevalence, morbidity and mortality, which makes the problem of early diagnosis of precursor conditions, including PRISm, relevant. Despite the growing interest in PRISm, the pathogenesis and clinical consequences of this condition remain poorly understood.

**Aim.** To conduct a search and analysis of scientific data on PRISm, including epidemiology, pathogenesis, diagnostics, and the relationship of this condition with other diseases.

**Materials and methods.** The material was searched in the electronic databases eLIBRARY.ru, CyberLeninka, PubMed, Cochrane Library for 2009–2025 by keywords. Publications of the results of original studies were selected for analysis.

**Results.** Analysis of modern research results indicates that PRISm is a heterogeneous condition characterized by a decrease in FEV<sub>1</sub> (<80%) with a preserved FEV<sub>1</sub>/FVC ratio (>70%). The prevalence of PRISm varies from 3 to 20% and is associated with risk factors such as smoking, obesity, air pollution, metabolic disorders (eg, type 2 diabetes mellitus), and genetic predisposition. Pathogenetic mechanisms include restrictive changes (fibrosis, decreased lung tissue compliance), systemic inflammation (increased IL-6, TNF- $\alpha$  levels), and oxidative stress. PRISm is associated with an increased risk of progression to COPD, cardiovascular disease, and all-cause mortality, which emphasizes its clinical significance.

**Conclusion.** PRISm is a heterogeneous and clinically significant condition that requires a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. Further research is needed to clarify its pathophysiology, develop standardized diagnostic criteria, and personalized therapeutic strategies. The results of current scientific research emphasize the importance of early detection of PRISm to improve patient prognosis.

**Keywords:** spirometry, early diagnosis, epidemiology, pathogenesis, risk factors

**For citation:** Budnevsky AV, Avdeev SN, Saurina OS, Simion AY. Expanding the concept of chronic obstructive pulmonary disease: The concept of Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm). *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(20):30–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-350>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока<sup>1</sup>.

ХОБЛ является серьезной проблемой для здравоохранения, так как обладает высокой распространенностью, заболеваемостью и смертностью [1].

В настоящее время существует концепция, рассматривающая ХОБЛ как гетерогенное заболевание, имеющее определенные этиотипы (вследствие воздействия этиологических факторов), эндотипы (вследствие разных биологических механизмов) и фенотипы (клинические варианты). Выделяют следующие этиотипы ХОБЛ: вследствие воздействия табачного дыма, загрязнения воздуха (твердые частицы, диоксид азота, озон), профессиональных факторов (воздействие угольной пыли, кадмия, кремния), генетических факторов (дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина, полиморфизмы генов SERPINA1, FAM13A, HHIP), перенесенных инфекций (перенесенные в детстве тяжелые респираторные инфекции (например, бронхиолит), особенностей микробиома (дисбиоз легочного микробиома (преобладание *Proteobacteria*)), сопутствующих заболеваний (например, ХОБЛ ассоциированный с ВИЧ-инфекцией). Эндотипы ХОБЛ – это подтипы, в патогенезе которых преобладают определенные молекулярные и клеточные механизмы. Выделяют следующие эндотипы ХОБЛ: нейтрофильный (T1 и T17 inflammation),

эозинофильный (T2 inflammation), с минимальным воспалением (Pauci-inflammation). Фенотипы ХОБЛ – это клинически различимые подтипы с определенным прогнозом и ответом на терапию. Выделяют следующие фенотипы ХОБЛ: традиционные фенотипы (эмфизематозный («Pink Puffers») и бронхитический («Blue Bloaters»)) и современные фенотипы (АСО (Asthma-COPD Overlap), фенотип с частыми обострениями, фенотип с преобладанием поражения мелких дыхательных путей, фенотип с системными проявлениями) [2].

Схема формирования этиотипа, эндотипа и фенотипа ХОБЛ представлена на рис. 1 [2].

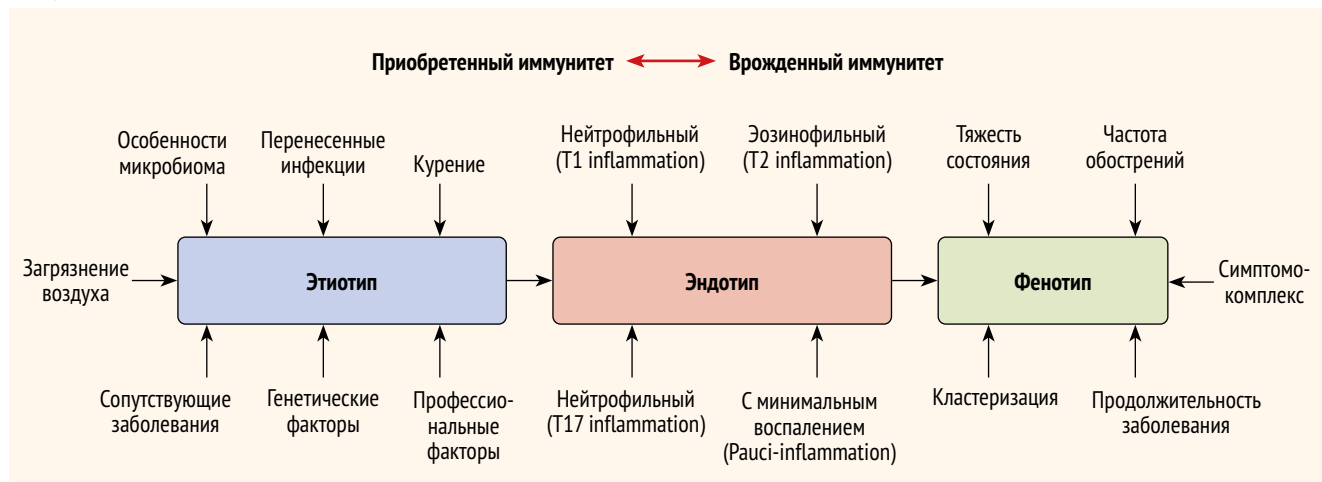
Также в настоящее время выделяют группу пациентов с Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm), которая представляет собой категорию лиц, у которых наблюдается снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) ниже нормы (менее 80%) (в том числе после проведения пробы с бронхолитиком), но соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ остается в пределах нормальных значений (более 70%). Этот феномен был впервые описан в начале XXI в., а также в актуальных клинических рекомендациях (Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 Report) и получил название «скрытая обструкция дыхательных путей». При этом ОФВ<sub>1</sub> снижается пропорционально ФЖЕЛ, соотношение данных спирометрических показателей не изменяется, что указывает на рестриктивный тип нарушений [3, 4].

Несмотря на то что эта категория пациентов была выделена относительно недавно, она привлекает все большее внимание специалистов благодаря своей специфике и потенциальному влиянию на здоровье и качество жизни пациентов. PRISm не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой гетерогенное состояние, отражающее ранние стадии заболеваний органов дыхания. PRISm является обратимым состоянием (при устранении факторов риска)

<sup>1</sup> Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.



- **Рисунок 1.** Формирование этиотипа, эндотипа и фенотипа ХОБЛ  
 ● **Figure 1.** Formation of the etiotype, endotype and phenotype of COPD



и имеет различные исходы (либо прогрессирует в ХОБЛ, либо сохраняются спирометрические изменения в течение жизни, либо регрессирует). Понимание механизмов развития и клинических проявлений PRISm позволит врачам разработать эффективные стратегии лечения и профилактики осложнений, связанных с этим состоянием [5, 6].

В последние годы проводится большое количество исследований, касающихся PRISm, при этом особая роль отводится эпидемиологии, прогрессированию и типированию данного состояния, что важно для понимания патофизиологических механизмов развития, оптимизации диагностики и обеспечения персонализированного лечения пациентов [7, 8].

**Цель** – провести поиск и анализ научных данных о PRISm, включая эпидемиологию, патогенез, диагностику, связь данного состояния с другими заболеваниями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск материала осуществлен в электронных базах данных eLIBRARY.ru, КиберЛенинка, PubMed, Cochrane Library по ключевым словам: спирометрия, ранняя диагностика, эпидемиология, патогенез, факторы риска. Для анализа были отобраны публикации результатов оригинальных исследований за 2009–2025 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Эпидемиология PRISm

Учитывая, что ХОБЛ остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения не только нашей страны, но и всего мира, ранняя диагностика состояний, предшествующих (в том числе, PRISm) развитию данного заболевания, остается актуальной проблемой [9]. Количество пациентов с PRISm постоянно растет. Сведения о распространенности PRISm довольно сильно разнятся (табл. 1). Это связано с различной интерпретацией результатов обследования пациентов в различных возрастных группах и отсутствием точных диагностических критериев болезни, особенно на ее ранних этапах [10].

Гипердиагностика наблюдается в основном среди пациентов пожилого возраста, что связано с возрастным снижением вентиляционной функции легких. Среди пациентов работоспособного возраста данное заболевание диагностируется довольно поздно, что можно объяснить редкой обращаемостью к врачу этой категории лиц [11].

### Показатели смертности, связанные с PRISm

PRISm демонстрирует значительное влияние на показатели смертности. При этом частота смертности зависит от региона проживания, пола, наличия ожирения, вредных привычек (курение) и расы (частота смертности выше в западных странах, нежели в азиатских) [17, 18]. Сведения о показателях смертности, связанных с PRISm, представлены в табл. 2.

### Факторы риска развития PRISm

Факторы, приводящие к развитию PRISm, многогранны. Одним из основных факторов риска развития PRISm является курение, которое воздействует на легочную ткань через

### ● Таблица 1. Эпидемиология PRISm

### ● Table 1. Epidemiology PRISm

Исследование	Основные результаты
E.S. Wan et al. [12]	Распространенность PRISm составляет от 3 до 20%, при этом зависит от географического положения страны, а также расовых и этнических факторов
J. Fan et al. [13]	В таких регионах, как Латинская Америка, США, Дания и Малави, распространенность PRISm составляет 5, 17,3 и 20,1% соответственно
K. Toren et al. [14]	Распространенность PRISm, зарегистрированная в Корее и Японии, составляет 8,9 и 10% соответственно
C.J. Cadham et al. [15]	Исследование National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) выявило, что среди взрослого населения США распространенность PRISm составляет около 10%, причем этот показатель выше среди курильщиков и лиц с ожирением
D. He et al. [16]	Распространенность PRISm составляет 10–15% в исследуемой когорте пациентов, особенно у женщин возрастной группы старше 50 лет

● **Таблица 2.** Сведения о показателях смертности, связанных с PRISm

● **Table 2.** Mortality details associated with PRISm

Исследование	Основные результаты
K.A. Young et al. [19]	Пациенты с PRISm имели более высокий риск смертности по сравнению с группой с нормальными показателями спирометрии, но ниже, чем у пациентов с ХОБЛ. В отличие от группы пациентов с ХОБЛ, где основной причиной смерти были респираторные осложнения, у пациентов с PRISm чаще отмечались сердечно-сосудистые события и другие нереспираторные причины
K.A. Young et al. [20]	Исследование показало, что имеется два подтипа PRISm: с преимущественным поражением мелких дыхательных путей и с развитием эмфиземы. При этом смертность выше у подтипа с преимущественным поражением мелких дыхательных путей
D. Li et al. [21]	PRISm ассоциировано с повышенной смертностью от всех причин (выше на 45%), а также с увеличением риска смерти, связанной с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (выше на 32%) и органов дыхания (выше на 38%)
S. Guerra et al. [22]	Пациенты с PRISm имеют значительно более высокий риск общей смертности по сравнению с лицами, не имеющими отклонения показателей по результатам спирометрии. В частности, среди лиц с PRISm смертность была выше на 50%, что подчеркивает важность ранней диагностики и мониторинга пациентов с этим нарушением
E.S. Wan et al. [23]	В исследовании проведен анализ клинических исходов PRISm у пациентов, проживающих в США. В ходе анализа данных (выборка из 10 тыс. пациентов) установлено, что пациенты с PRISm имели на 40% выше риск развития ХОБЛ, а также на 30% выше вероятность смертности в течение 10 лет наблюдения. Авторы работы отметили, что данное состояние может являться одним из подтипов ХОБЛ, что требует дальнейшего изучения и повышенного внимания к данной группе пациентов

механизмы воспаления, оксидативного стресса и ремоделирования дыхательных путей. Исследование Y. Shiraishi et al. показало, что курение является решающим этиологическим фактором. Окислительный стресс, воспаление, дисбаланс между протеазой и антипротеазой, а также заболевания дыхательных путей, вызванные курением, не только напрямую нарушают функции легких, но также могут привести к центрилобулярной и перибронхиальной эмфиземе, увеличивая риск развития PRISm за счет снижения ОФВ<sub>1</sub> [24]. Также доказано, что среди пациентов с PRISm наблюдается значительная распространенность курения в анамнезе или активного табакокурения [25]. В рамках когортного исследования COPDGene установлено, что в группе пациентов с PRISm отмечается более высокая доля активных курильщиков по сравнению с контрольной группой, а также повышенный средний показатель индекса курения (пачка/год) [1].

Другим немаловажным фактором риска развития PRISm является ожирение. Избыточный вес и абдоминальное ожирение коррелируют со снижением ОФВ<sub>1</sub>, что подтверждается данными различных научных исследований [26–28]. Ожирение вызывает механическое ограничение экскурсии грудной клетки, что приводит к снижению резервного объема вдоха и выдоха [26]. Адипокины, такие как лептин и адипонектин, выделяемые жировой тканью, модулируют воспалительные реакции и могут

способствовать развитию хронического легочного воспаления, а повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (IL-6) у лиц с ожирением коррелирует с параметрами спирометрии [27]. Пациенты с ожирением и PRISm требуют комплексного подхода, включающего контроль массы тела, физической активности и медикаментозную терапию. Раннее выявление и коррекция массы тела могут замедлить прогрессирование PRISm и улучшить качество жизни пациентов [28].

Воздействие окружающей среды также играет значительную роль в развитии PRISm наряду с традиционными факторами риска. Один из наиболее значимых факторов окружающей среды, способствующих развитию PRISm, – это загрязнение воздуха. Исследования показывают, что длительное воздействие мелкодисперсных частиц, оксида азота и озона, а также сернистого газа связано со снижением легочной функции и повышенным риском развития PRISm [29]. Доказано, что мелкодисперсные частицы способствуют инфильтрации легочной ткани макрофагами и высвобождению провоспалительных цитокинов, увеличивают концентрацию свободных радикалов, что повреждает альвеолярные стенки и снижает эластичность легочной ткани, способствует ремоделированию дыхательных путей и снижению резервного объема вдоха и выдоха [30]. Оксид азота способствует развитию гиперреактивности бронхов и ремоделированию бронхиол, что ведет к снижению ОФВ<sub>1</sub>. Изменение проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера, возникающее при длительном контакте с оксидом азота, способствует нарушению барьерной функции легких, увеличивает воспалительный ответ и повреждение легочной ткани [31]. Озон индуцирует воспалительный ответ и повреждает слизистую оболочку дыхательных путей, что также способствует снижению ОФВ<sub>1</sub> [32]. Кратковременное воздействие сернистого газа вызывает бронхоконстрикцию, а длительное воздействие – хроническое воспаление, связанное с прогрессирующим снижением легочной функции [33].

Климатические факторы, такие как высокая влажность, резкие перепады температур и холодный климат, могут способствовать ухудшению функции легких у пациентов с PRISm. Длительное воздействие низких температур может вызывать бронхоспазм и способствовать развитию хронического воспаления дыхательных путей. В свою очередь высокая влажность может усугублять течение имеющихся респираторных заболеваний и снижать показатели спирометрии [34].

Профессиональное воздействие вредных веществ, таких как строительная пыль, химические испарения и биологические агенты, также ассоциировано с PRISm [35]. Работники строительной, горнодобывающей и текстильной промышленности подвергаются воздействию силикатной и органической пыли, что может приводить к ремоделированию дыхательных путей и снижению ОФВ<sub>1</sub>. Воздействие летучих органических соединений и токсичных газов (например, аммиака и формальдегида) приводит к хроническому воспалению легких и нарушению их функции [36].

Пол является важным биологическим фактором, влияющим на развитие, прогрессирование и клинические

проявления заболеваний легких, включая PRISm. Различия между мужчинами и женщинами в структуре легких, гормональном фоне, иммунном ответе и воздействии факторов окружающей среды могут определять индивидуальные риски развития PRISm и скорость ухудшения легочной функции [37]. Несколько эпидемиологических исследований указывают на более высокую распространенность PRISm среди женщин по сравнению с мужчинами. В исследовании E.S. Wan et al., основанном на данных COPDGene, установлено, что PRISm встречается чаще у женщин, чем у мужчин (18 против 14%), даже при учете таких факторов, как возраст, курение и индекс массы тела [6]. В работе S. Miura et al. было показано, что женщины имеют на 25% более высокий риск развития PRISm по сравнению с мужчинами, что связывают с анатомическими особенностями и большей чувствительностью к воспалительным процессам [38]. Исследование Y. Wu et al., основанное на данных международного наблюдения, выявило, что женщины с PRISm чаще имели снижение ОФВ<sub>1</sub> при нормальном соотношении ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, независимо от наличия другой коморбидной патологии [39].

Генетическая предрасположенность к PRISm может быть связана с полиморфизмами генов, отвечающих за воспалительные реакции, структурную целостность легких и метаболизм вредных веществ. Исследования показывают, что вариации в генах, кодирующих провоспалительные цитокины и медиаторы иммунного ответа (в частности фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и IL-6), могут повышать риск развития PRISm [40]. В исследовании F.R. Jesus et al. обнаружено, что носители определенных вариантов гена IL-6 имеют на 30% более высокий риск развития PRISm по сравнению с контрольной группой [40]. Также PRISm способствует полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ, таких как MMP9, которые участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса, а также COL1A1 и COL5A1, которые кодируют коллагеновые белки, важные для структуры легочной ткани. Работа H. Zhou et al. продемонстрировала связь

между повышенной активностью MMP9 и более выраженным снижением ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с PRISm. Также в данном исследовании установлено, что у людей с определенными вариантами COL1A1 и COL5A1, а также при полиморфизме генов PLEKHA5 и CACNB2 риск PRISm значительно выше при воздействии загрязненного воздуха [41].

### Патогенез PRISm

Основные механизмы патогенеза PRISm включают в себя [7, 8, 10]:

1. Рестриктивные изменения вследствие снижения растяжимости легких (инфильтрация, отек, фиброз), снижения мышечной силы и экскурсии грудной клетки.

2. Сосудистые и интерстициальные нарушения вследствие развития легочной гипертензии.

3. Воспалительные и иммунные механизмы:

- системное воспаление вследствие повышения IL-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , фибриногена;
- окислительный стресс.

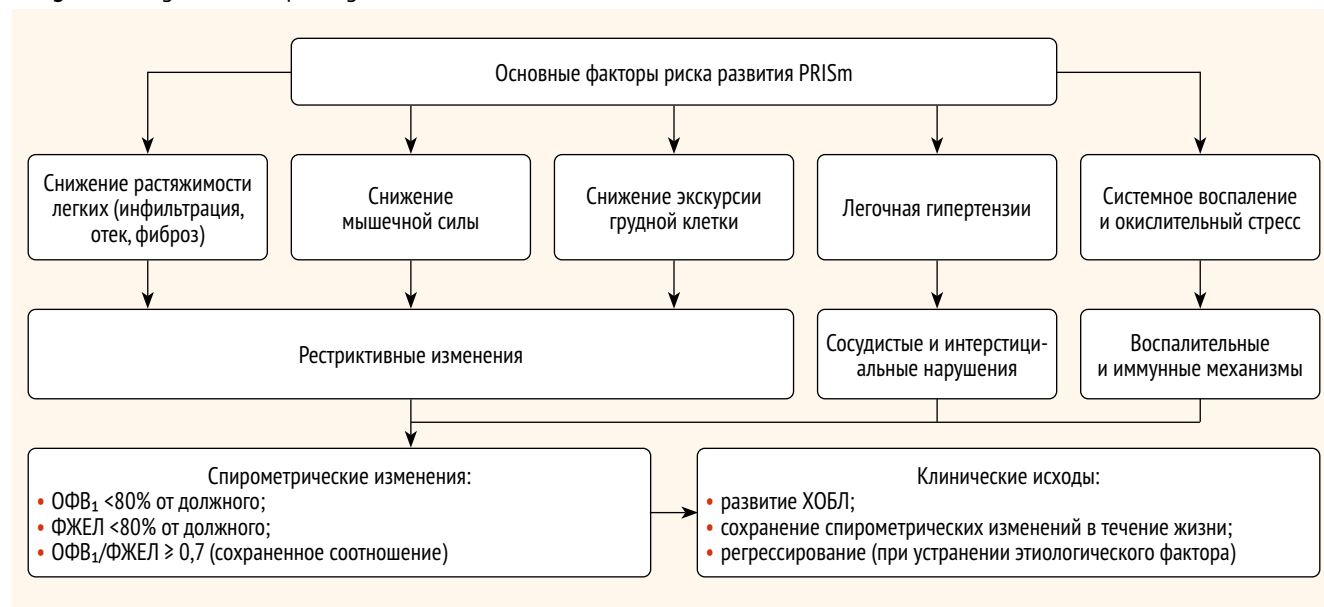
Схема патогенеза PRISm представлена на *рис. 2*.

### Взаимосвязь между PRISm и радиологическими аномалиями

Компьютерная томография (КТ) как первичный инструмент скрининга позволяет получить основные радиологические параметры, такие как индекс эмфиземы, процент воздуха в легких на КТ (CT air trapping), средняя плотность легочной ткани, 10-й перцентиль периметра дыхательных путей (Pi10), толщина стенки дыхательных путей, процент площади бронхиальной стенки, общая емкость легких. Перечисленные параметры играют большую роль в диагностике и оценке прогрессирования легочных заболеваний. По данным научных исследований, эти радиологические параметры коррелируют с параметрами спирометрии и могут быть использованы непосредственно в качестве прогностических инструментов для оценки прогрессирования

● **Рисунок 2.** Схема патогенеза PRISm

● **Figure 2.** Diagram of the pathogenesis of PRISm



ассоциированных заболеваний легких, а также определять наиболее подходящую тактику лечения [42].

В исследовании I. Serifoglu et al. показано, что КТ органов грудной клетки является более чувствительным методом исследования легкой степени тяжести ХОБЛ, нежели функциональные методы исследований (в том числе спирометрия). Важным вопросом современной диагностики заболеваний органов дыхания остается обобщение радиологических характеристик подтипов ХОБЛ (в том числе у пациентов с PRISm) [43].

В исследовании J. Lu et al., посвященном описанию рентгенологических характеристик PRISm, которые можно обнаружить при проведении КТ высокого разрешения (HRCT), показано, что в отличие от пациентов с легкой и среднетяжелой степенью тяжести ХОБЛ, пациенты с PRISm продемонстрировали изменения в параметрах, связанных со структурой бронхов и сосудов, и сохраненные параметры структуры паренхимы легочной ткани. Данное научное исследование подтверждает гипотезу о том, что у пациентов с PRISm степень паренхиматозных изменений легочной ткани схожа с изменениями, выявляемыми у здоровой популяции, а основная патология связана с нарушением структуры бронхов и сосудов [42].

В работе X. Wei et al. проведено сравнение следующих радиологических параметров: индекс эмфиземы, процент воздуха в легких на КТ (CT air trapping), средняя плотность легочной ткани, толщина стенки дыхательных путей, процент площади бронхиальной стенки, общая емкость легких у пациентов с хроническим бронхитом без PRISm, хроническим бронхитом и PRISm, легкой степенью тяжести ХОБЛ. По сравнению с группой пациентов с легкой степенью тяжести ХОБЛ, в группе с хроническим бронхитом и PRISm не были выявлены значительные нарушения площади стенок дыхательных путей, индекса эмфиземы и общей емкости легких. Однако, сравнивая параметры радиологических исследований в группах пациентов с хроническим бронхитом и PRISm и с хроническим бронхитом без PRISm, выявлены статистически достоверное повышение процентной доли площади стенки бронхов пятого поколения ( $WA\%_{LUL5}$ ), снижение общей емкости легких и более высокая средняя плотность легких. Другие рентгенологические параметры в данных группах не различались, при этом клиническая картина в группе пациентов с хроническим бронхитом и PRISm соответствовала легкой степени тяжести ХОБЛ. Учитывая описанное выше, ученые сделали вывод, что феномен PRISm имеет свои рентгенологические особенности и может рассматриваться как отдельный подтип ХОБЛ [44].

У некоторых пациентов с PRISm по результатам КТ органов грудной клетки выявляются признаки эмфиземы, особенно у курильщиков. Рентгенологически это проявляется снижением плотности легочной ткани и наличием участков повышенной воздушности, несмотря на сохраненное отношение  $ОФВ_1$  / ФЖЕЛ [45]. Также PRISm может быть связан с интерстициальными заболеваниями легких, такими как идиопатический легочный фиброз. На КТ это проявляется ретикулярными изменениями, утолщением междольковых перегородок и признаками «сотового легкого». Эти находки указывают на рестриктивный характер

заболевания и могут объяснять снижение  $ОФВ_1$  при сохраненном отношении  $ОФВ_1$  / ФЖЕЛ [46].

У пациентов с избыточной массой тела может наблюдаться снижение подвижности диафрагмы и уменьшение объема легких. Рентгенологически это проявляется повышением положения диафрагмы и уменьшением объема грудной клетки. Эти изменения могут приводить к снижению  $ОФВ_1$  при нормальном отношении  $ОФВ_1$  / ФЖЕЛ [12].

## Взаимосвязь между PRISm и другими заболеваниями

### *PRISm и сердечно-сосудистые заболевания*

Исследования демонстрируют, что PRISm ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В работе O.B. Margretardottir et al. у пациентов с PRISm выявлена высокая распространенность ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, что в 1,5 раза выше, чем у лиц с нормальной функцией легких [47]. Патогенетические механизмы включают системное воспаление (повышение уровня IL-6 и СРБ) и эндотелиальную дисфункцию, усугубляемые общими факторами риска, такими как курение и ожирение [48]. В исследовании G. Engstrom et al. пациенты мужского пола с гипертонической болезнью и низким показателем  $ОФВ_1$  (скорректированным по росту) по результатам проведенной спирометрии в сравнении с пациентами мужского пола с гипертонической болезнью и показателем  $ОФВ_1$  (скорректированным по росту) в пределах референсного интервала по результатам проведенной спирометрии имели более высокий процент перенесенного инсульта (13,4 против 5,8/1000 человеко-лет) и инфаркта миокарда (27,1 против 12,8/1000 человеко-лет), а также высокий показатель смертности от всех причин (52,5 против 28,6/1000 человеко-лет) [49].

### *PRISm и метаболический синдром*

Метаболический синдром (МС), включающий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и гипертензию, тесно ассоциирован с PRISm. В исследовании выявлено, что пациенты с PRISm достаточно часто имели МС, причем абдоминальное ожирение и гипергликемия были наиболее частыми компонентами [50]. Патогенез связывают с инсулинорезистентностью, которая нарушает синтез сурфактанта и вызывает ремоделирование дыхательных путей за счет активации факторов роста (TGF- $\beta$ ). Исследование G. Li et al. показало, что инсулинорезистентность снижает  $ОФВ_1$  на 15–20% за счет утолщения базальной мембраны бронхов [51]. Адипокины (лептин, резистин), продуцируемые висцеральным жиром, стимулируют выработку провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ), которые повреждают легочную ткань. У пациентов с PRISm и МС уровень лептина в сыворотке в 2 раза выше, чем у лиц без МС [52]. Накопление активных форм кислорода (АФК) при МС приводит к деградации эластина и коллагена в легких. В исследовании B.A. Talaminos et al. у пациентов с PRISm и МС уровень малонового диальдегида (маркер окислительного стресса) коррелировал со снижением  $ОФВ_1$  [53].

Риск развития ХОБЛ у пациентов с PRISm и МС в течение 5 лет в 3 раза выше ( $ОР = 3,1$ , 95% ДИ 2,0–4,8), что связывают с ускоренным фиброзом дыхательных путей [54]. Также у пациентов с PRISm и МС в отличие от



пациентов с PRISm без MC увеличивается риск развития легочной гипертензии и снижается качество жизни (по данным опросника SGRQ, пациенты с PRISm и MC имеют более низкие показатели по шкалам активности (45 и 30 баллов соответственно) и психического здоровья (PHQ-9: 12 и 6 баллов соответственно) [55].

#### *PRISm и сахарный диабет 2-го типа*

Сахарный диабет (СД) 2-го типа может приводить к гликозилированию белков базальной мембраны альвеол и развитию оксидативного стресса, что повышает риск развития заболеваний органов дыхания (в том числе PRISm). Эпидемиологические и клинические исследования показывают, что у пациентов с СД 2-го типа в отличие от пациентов без СД 2-го типа снижен ОФВ<sub>1</sub>, что потенциально повышает риск возникновения PRISm [56]. В исследовании J. Zhu показано, что ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ имеют значимые генетические корреляции с СД 2-го типа и уровнем инсулина натощак, а также предполагаемые генетические корреляции с уровнем глюкозы натощак и гликированным гемоглобином (HbA1c). Доказано, что имеется статистически значимая взаимосвязь между генетической предрасположенностью к более высокому риску развития СД 2-го типа и снижением ОФВ<sub>1</sub> (beta = -0,088; 95% ДИ -0,126, -0,050) и увеличением соотношения ОФВ<sub>1</sub> (beta = 0,045; 95% ДИ 0,012, 0,078) [57]. Гипергликемия также снижает эластичность легочной ткани, что подтверждено в работе J. Shin et al., где HbA1c >7% коррелировал с уровнем ОФВ<sub>1</sub> [58].

#### *PRISm и интерстициальные заболевания легких*

PRISm может быть ранним маркером интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). В исследовании G.R. Washko et al. у 30% пациентов со сниженным уровнем ОФВ<sub>1</sub> на КТ органов грудной клетки выявлены признаки субплеврального фиброза и «сотового легкого» [59]. Патогенез включает альвеолярное воспаление и дисбаланс в ремоделировании матрикса (повышение TGF-β). В когорте пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (IPF) PRISm ассоциирован с ускоренным снижением DLCO (диффузионная способность легких) и повышением смертности (HR 10,3, 95% ДИ 5,7–18,7) [60].

#### *PRISm и обструктивное апноэ сна*

В исследовании H. Ogata et al. распространенность PRISm составила 9,4% у субъектов исследования, с более высокой распространенностью в группе с тяжелым обструктивным апноэ сна (ОАС), чем в группе с легким / умеренным (12,9 и 6,2% соответственно, p = 0,04). Положительная связь между тяжелым ОАС и PRISm оставалась также устойчивой после многофакторной коррективки по возрасту, полу и индексу массы тела (многофакторное

скорректированное отношение шансов 2,29 (95% ДИ 1,08–4,86), p = 0,03). Исследователями было доказано, что тяжелая степень ОАС является независимым фактором риска развития синдрома PRISm, что подчеркивает необходимость комплексного лечения ОАС. При этом СРАР-терапия (Continuous Positive Airway Pressure) улучшает оксигенацию и замедляет снижение ОФВ<sub>1</sub> на 5–7% в год [61].

#### *PRISm и хроническая болезнь почек*

В исследовании I. Patel et al. показано, что PRISm связан с повышенным риском развития хронической болезни почек (ХБП). Группа пациентов с PRISm имели значительно более высокий риск возникновения ХБП (HR 1,20, 95% ДИ 1,07–1,34) по сравнению с контрольной группой (группа с нормальными результатами спирометрии) [62].

Уремические токсины (индоксил сульфат) ингибируют синтез сурфактанта и усиливают фиброз. В исследовании K. Sumida et al. у пациентов с ХБП 3–5-й стадии PRISm выявлен у 22%, а снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> увеличивало риск PRISm в 1,8 раза [63].

#### *PRISm и тревожно-депрессивные расстройства*

В работе K. Yang et al. у пациентов с PRISm распространенность депрессии составила 9,3%, депрессивного эпизода – 8,9%, рецидивирующего депрессивного расстройства – 0,6%, стойкого расстройства настроения – 0,2%, тревоги – 3,9% и других тревожных расстройств – 3,7%. При этом 5-летняя выживаемость пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами составила 12%. Когнитивно-поведенческая терапия у данных пациентов снижала симптомы тревожно-депрессивных расстройств на 40% и улучшала приверженность к лечению [64].

## ВЫВОДЫ

PRISm приобретает все большую значимость в современной пульмонологии. Данное состояние ассоциировано с серьезными клиническими исходами, включая повышенный риск развития ХОБЛ, сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Современные методы визуализации и лабораторной диагностики позволяют глубже изучить патогенетические механизмы и гетерогенность данного состояния. Сравнительный анализ PRISm с другими респираторными нарушениями подтверждает его уникальность как отдельного фенотипа, что обосновывает необходимость дальнейших исследований для разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению пациентов.



Поступила / Received 26.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2025

Принята в печать / Accepted 25.08.2025

## Список литературы / References

1. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, Hokanson JE, Regan EA, Make BJ et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPD. *Respir Res*. 2014;15(1):89. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0089-y>.
2. Bhatt SP, Agusti A, Bafadhel M, Christenson SA, Bon J, Donaldson GC et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(10):1026–1041. <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1748SO>.
3. Kaise T, Sakihara E, Tamaki K, Miyata H, Hirahara N, Kirichek O et al. Prevalence and characteristics of individuals with preserved ratio impaired spirometry (PRISm) and/or impaired lung function in Japan: the OCEAN study. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2021;16:2665–2675. <https://doi.org/10.2147/COPD.S32204>.
4. Washio Y, Sakata S, Fukuyama S, Honda T, Kan-O K, Shibata M et al. Risks of mortality and airflow limitation in Japanese individuals with preserved ratio impaired spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(5):563–572. <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-23020>.
5. 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>.

6. Wan ES, Fortis S, Regan EA, Hokanson J, Han MK, Casaburi R et al. Longitudinal phenotypes and mortality in preserved ratio impaired spirometry in the COPD Gene study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(11):1397–1405. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0663OC>.
7. Marott JL, Ingebrigtsen TS, Colak Y, Vestbo J, Lange P. Trajectory of preserved ratio impaired spirometry: natural history and long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(8):910–920. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0517OC>.
8. Higbee DH, Granell R, Davey Smith G, Dodd JW. Prevalence, risk factors, and clinical implications of preserved ratio impaired spirometry: a UK Biobank cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(2):149–157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00369-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00369-6).
9. 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>.
10. Mkorombindo T, Balkissoon R. Journal club-respiratory impairment with a preserved spirometric ratio. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2022;9(1):103–110. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2022.0285>.
11. Зайцев АА, Крюков ЕВ. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики, режимы антибактериальной терапии. *Практическая пульмонология*. 2017;4(4):58–62. Режим доступа: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_4\\_2017\\_58.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2017_58.pdf). Zaitsev AA, Kryukov EV. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, diagnosis, antibiotic regimens. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2017;4(4):58–62. (In Russ.) Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_4\\_2017\\_58.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2017_58.pdf).
12. Wan ES, Hokanson JE, Murphy JR, Regan EA, Make BJ, Lynch DA et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPD Gene study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):57–63. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0021OC>.
13. Fan J, Fang L, Cong S, Zhang Y, Jiang X, Wang N, Chen Y. Potential pre-COPD indicators in association with COPD development and COPD prediction models in Chinese: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;44:100984. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.100984>.
14. Toren K, Blomberg A, Schiöler L, Malinovski A, Backman H, Caidahl K et al. Restrictive Spirometric Pattern and Preserved Ratio Impaired Spirometry in a Population Aged 50–64 Years. *Ann Am Thor Soc*. 2024;21(11):1524–1532. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202310-883OC>.
15. 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>.
16. 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>.
17. Sun C, Kovacs P, Guiu-Jurado E. Genetics of obesity in East Asians. *Front Genet*. 2020;11:575049. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.575049>.
18. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2015;(219):1–8. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db219.pdf>.
19. Young KA, Regan EA, Han MK, Lutz SM, Ragland M, Castaldi PJ et al. Subtypes of COPD have unique distributions and differential risk of mortality. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(5):400–413. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.5.2019.0150>.
20. Young KA, Strand M, Ragland MF, Kinney GL, Austin EE, Regan EA et al. Pulmonary subtypes exhibit differential global initiative for chronic obstructive lung disease spirometry stage progression: the COPD Gene® study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(5):414–429. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.5.2019.0155>.
21. Li D, Ruan Z, Xie S, Xuan S, Zhao H, Wu B. The relationship between preserved ratio impaired spirometry and mortality in the myocardial infarction survivors: a population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):331. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03352-2>.
22. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. *Thorax*. 2010;65(6):499–504. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.126052>.
23. Wan ES, Balte P, Schwartz JE, Bhatt SP, Cassano PA, Couper D et al. Association between preserved ratio impaired spirometry and clinical outcomes in US adults. *JAMA*. 2021;326(22):2287–2298. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20939>.
24. Shiraishi Y, Shimada T, Tanabe N, Terada K, Sakamoto R, Maetani T et al. The prevalence and physiological impacts of centrilobular and paraseptal emphysema on computed tomography in smokers with preserved ratio impaired spirometry. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00063–002022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00063-2022>.
25. Kim J, Lee CH, Lee HY, Kim H. Association between comorbidities and preserved ratio impaired spirometry: using the Korean national health and nutrition examination survey IV–VI. *Respiration*. 2022;101(1):25–33. <https://doi.org/10.1159/000517599>.
26. Tang X, Lei J, Li W, Peng Y, Wang C, Huang K, Yang T. The relationship between BMI and lung function in populations with different characteristics: a cross-sectional study based on the enjoying breathing program in China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2677–2692. <https://doi.org/10.2147/COPD.S378247>.
27. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:28. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0066-z>.
28. Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respiology*. 2015;20(5):715–721. <https://doi.org/10.1111/resp.12563>.
29. Zhang Q, Qiu M, Lai K, Zhong N. Cough and environmental air pollution in China. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:132–136. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.10.005>.
30. Jackson P, Siddharthan T. The global significance of PRISm: how data from low- and middle-income countries link physiology to inflammation. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000184. <https://doi.org/10.1183/13993003.00184-2020>.
31. Hou D, Ge Y, Chen C, Tan Q, Chen R, Yang Y et al. Associations of long-term exposure to ambient fine particulate matter and nitrogen dioxide with lung function: a cross-sectional study in China. *Environ Int*. 2020;144:105977. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105977>.
32. Godfrey MS, Jankowich MD. The vital capacity is vital: epidemiology and clinical significance of the restrictive spirometry pattern. *Chest*. 2016;149(1):238–251. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1045>.
33. Lopes TBM, Groth EE, Veras M, Furuya TK, Costa NSX, Ribeiro Júnior G et al. Pre- and postnatal exposure of mice to concentrated urban PM2.5 decreases the number of alveoli and leads to altered lung function at an early stage of life. *Environ Pollut*. 2018;241:511–520. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.055>.
34. D'Amato M, Molino A, Calabrese G, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D'Amato G. The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:20. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0208-9>.
35. Berger KI, Reibman J, Oppenheimer BW, Vlahos I, Harrison D, Goldring RM. Lessons from the World Trade Center disaster: airway disease presenting as restrictive dysfunction. *Chest*. 2013;144(1):249–257. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1411>.
36. Jaén A, Zock JP, Kogevinas M, Ferrer A, Marín A. Occupation, smoking, and chronic obstructive respiratory disorders: a cross sectional study in an industrial area of Catalonia, Spain. *Environ Health*. 2006;5:2. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-5-2>.
37. Perez-Padilla R, Montes de Oca M, Thirion-Romero I, Wehrmeister FC, Lopez MV, Valdivia G et al. Trajectories of spirometric patterns, obstructive and PRISm, in a population-based cohort in Latin America. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1277–1285. <https://doi.org/10.2147/COPD.S406208>.
38. Miura S, Iwamoto H, Omori K, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y et al. Clinical characteristics of preserved ratio impaired spirometry in Japan. *Respiology*. 2021;26(S3):81–82. <https://doi.org/10.1111/resp.14150>.
39. Wu Y, Vollmer WM, Buist AS, Tsai R, Cen R, Wu X et al. Relationship between lung function and blood pressure in Chinese men and women of Beijing and Guangzhou. *Int J Epidemiol*. 1998;27(1):49–56. <https://doi.org/10.1093/ije/27.1.49>.
40. Jesus FR, Moraes ACS, Silva ILN, Passos FC, Salles C, Neves MCLC, Baccan GC. Analysis of Endocrine and Inflammatory Markers in Preserved Ratio Impaired Spirometry. *Med Sci*. 2024;12(2):18. <https://doi.org/10.3390/medsci12020018>.
41. Zhou H, Wu Y, Jin Y, Zhou J, Zhang C, Che L et al. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase family and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2013;3:2818. <https://doi.org/10.1038/srep02818>.
42. Lu J, Ge H, Qi L, Zhang S, Yang Y, Huang X, Li M. Subtyping preserved ratio impaired spirometry (PRISm) by using quantitative HRCT imaging characteristics. *Respir Res*. 2022;23(1):309. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02113-7>.
43. Serifoglu I, Ulubay G. The methods other than spirometry in the early diagnosis of COPD. *Tuberk Toraks*. 2019;67(1):63–70. <https://doi.org/10.5578/tt.68162>.
44. Wei X, Ding Q, Yu N, Mi J, Ren J, Li J et al. Imaging features of chronic bronchitis with preserved ratio and impaired spirometry (PRISm). *Lung*. 2018;196(6):649–658. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0162-2>.
45. Kim SS, Yagihashi K, Stinson DS, Zach JA, McKenzie AS, Curran-Everett D et al. Visual assessment of CT findings in smokers with nonobstructed spirometric abnormalities in the COPD Gene® study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;1(1):88–96. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.1.1.2013.0001>.
46. Fortis S, Comellas A, Kim V, Casaburi R, Hokanson JE, Crapo JD et al. Low FVC/TLC in Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) is associated with features of and progression to obstructive lung disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):5169. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61932-0>.
47. Margretatdottir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktssdottir B, Janson C et al. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung function impairment-an epidemiological study. *COPD*. 2009;6(4):250–255. <https://doi.org/10.1080/15412550903049157>.
48. Enright PL, Kronmal RA, Smith VE, Gardin JM, Schenker MB, Manolio TA. Reduced vital capacity in elderly persons with hypertension, coronary heart disease, or left ventricular hypertrophy. The cardiovascular health study. *Chest*. 1995;107(1):28–35. <https://doi.org/10.1378/chest.107.1.28>.
49. Engstrom G, Hedblad B, Valind S, Jansson L. Increased incidence of myocardial infarction and stroke in hypertensive men with reduced lung function.

- J Hypertens.* 2001;19(2):295–301. <https://doi.org/10.1097/00004872-200102000-00017>.
50. Robertson NM, Centner CS, Tejwani V, Hossen S, Karmali D, Liu S, Siddharthan T. Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) Prevalence, Risk Factors, and Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2025;167(6):1591–1614. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.12.025>.
  51. Li G, Jankowich MD, Lu Y, Wu L, Shao L, Ke C. Preserved Ratio Impaired Spirometry, Metabolomics, and the Risk of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(9):e769–e778. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad140>.
  52. Thomas PS, Cowen ER, Hulands G, Milledge JS. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax.* 1989;44(5):382–386. <https://doi.org/10.1136/thx.44.5.382>.
  53. Talaminos Barroso A, Marquez Martin E, Roa Romero LM, Ortega Ruiz F. Factors affecting lung function: a review of the literature. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(6):327–332. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.01.030>.
  54. Collins LC, Hoberly PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest.* 1995;107(5):1298–1302. <https://doi.org/10.1378/chest.107.5.1298>.
  55. Heo IR, Kim HC, Kim TH. Health-Related Quality of Life and Related Factors in Persons with Preserved Ratio Impaired Spirometry: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicina.* 2020;57(1):4. <https://doi.org/10.3390/medicina57010004>.
  56. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2010;27(9):977–987. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03073.x>.
  57. Zhu J, Zhao H, Chen D, Tse LA, Kinra S, Li Y. Genetic correlation and bidirectional causal association between Type 2 diabetes and pulmonary function. *Front Endocrinol.* 2021;12:777487. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.777487>.
  58. Shin J, Toyoda S, Nishitani S, Onodera T, Fukuda S, Kita S et al. SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1. *Metabolism.* 2022;133:155236. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155236>.
  59. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med.* 2011;364(10):897–906. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007285>.
  60. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(9):1395–1402. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201606-458OC>.
  61. Ogata H, Nakano H, Yanagihara T, Moriuchi Y, Enokizu-Ogawa A, Ishimatsu A et al. Preserved ratio impaired spirometry and severity of obstructive sleep apnea: An observational cross-sectional study. *Respir Med.* 2024;234:107806. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107806>.
  62. Patel I, Zhang JY, Chai YH, Qiao YS, Gong HJ, Xu H, Zhou J. Preserved ratio impaired spirometry, airflow obstruction, and their trajectories in relationship to chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2025;15(1):3439. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86952-6>.
  63. Sumida K, Kwak L, Grams ME, Yamagata K, Punjabi NM, Kovesdy CP et al. Lung function and incident kidney disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(5):675–685. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.05.021>.
  64. Yang K, Wang L, Shen J, Chen S, Liu Y, Chen R. The association between preserved ratio impaired spirometry and adverse outcomes of depression and anxiety: evidence from the UK Biobank. *Psychol Med.* 2024;54(12):3530–3538. <https://doi.org/10.1017/S0033291724002162>.

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.В. Будневский, С.Н. Авдеев, О.С. Саурина, А.Ю. Симион  
 Написание текста – А.В. Будневский, С.Н. Авдеев, О.С. Саурина, А.Ю. Симион  
 Сбор и обработка материала – А.В. Будневский, С.Н. Авдеев, О.С. Саурина, А.Ю. Симион  
 Обзор литературы – А.В. Будневский, С.Н. Авдеев, О.С. Саурина, А.Ю. Симион  
 Редактирование – А.В. Будневский, С.Н. Авдеев, О.С. Саурина

### Contribution of authors:

Study concept and design – Andrey V. Budnevsky, Sergey N. Avdeev, Olga S. Saurina, Aleksey Yu. Simion  
 Text development – Andrey V. Budnevsky, Sergey N. Avdeev, Olga S. Saurina, Aleksey Yu. Simion  
 Collection and processing of material – Andrey V. Budnevsky, Sergey N. Avdeev, Olga S. Saurina, Aleksey Yu. Simion  
 Literature review – Andrey V. Budnevsky, Sergey N. Avdeev, Olga S. Saurina, Aleksey Yu. Simion  
 Editing – Andrey V. Budnevsky, Sergey N. Avdeev, Olga S. Saurina

### Информация об авторах:

**Будневский Андрей Валериевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по научно-инновационной деятельности, заслуженный изобретатель РФ, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; budnev@list.ru  
**Авдеев Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; директор, Национальный медицинский исследовательский центр по профилю «Пульмонология»; 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, стр. 10; serg\_avdeev@list.ru  
**Саурина Ольга Семеновна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры управления в здравоохранении, проректор по дополнительному профессиональному образованию, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; saurina051@mail.ru  
**Симион Алексей Юрьевич**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; al-simion@yandex.ru

### Information about the authors:

**Andrey V. Budnevsky**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Research and Innovation, Honored Inventor of the Russian Federation, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; budnev@list.ru  
**Sergey N. Avdeev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist of the Russian Ministry of Health, Head of the Pulmonology Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Director, National Medical Research Center for Pulmonology; 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, 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  
**Olga S. Saurina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Healthcare Management, Vice-Rector for Continuing Professional Education, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; saurina051@mail.ru  
**Aleksey Yu. Simion**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Faculty Therapy, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; al-simion@yandex.ru

# Опыт применения тезепелумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: акцент на ранний ответ (3 и 6 месяцев терапии)

**В.В. Наумова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

**Н.А. Эсаулова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>, esanat1@yandex.ru

**А.Ю. Петухова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5103-2446>, anna-petuhova@mail.ru

**Е.К. Бельтюков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

<sup>2</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

<sup>3</sup> Центральная городская клиническая больница №6; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34

## Резюме

**Введение.** Тезепелумаб – первый биологический препарат, нацеленный на TSLP, показанный для лечения неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) независимо от фенотипа/эндотипа. Данные о его эффективности в реальной клинической практике в России ограничены.

**Цель.** Оценить клиническую эффективность и безопасность тезепелумаба у пациентов с ТБА через 3 и 6 мес. терапии.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное многоцентровое исследование, в которое включен 21 пациент с ТБА (16 – Т2-эндотип, 5 – неТ2-эндотип). Оценка эффективности проводилась до начала терапии, через 3 и 6 мес. по динамике контроля астмы (опросник АСТ), частоте обострений, потребности в системных глюкокортикостероидах (СГКС) и короткодействующих бронхолитиках (КДБЛ), функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>), уровню эозинофилов крови и назальных симптомов (SNOT-22).

**Результаты.** Через 3 мес. терапии в общей группе достигнуто статистически значимое улучшение контроля астмы: балл по АСТ вырос с 15,00 [10,00–18,00] до 22,00 [20,00–24,00] ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с неконтролируемой астмой снизилась с 94,4 до 22,2%. Потребность в КДБЛ снизилась с 28,00 до 14,00 доз/нед ( $p < 0,001$ ), а постоянный прием СГКС был отменен всем пациентам. Выявлена гетерогенность ответа: в подгруппе Т2-астмы частота обострений значимо снизилась с  $4,33 \pm 2,67$  до  $2,00 \pm 2,70$ /год ( $p = 0,032$ ), тогда как в подгруппе неТ2-астмы отмечена тенденция к ее увеличению. Назальные симптомы (SNOT-22) значимо уменьшились с 35,00 до 28,50 балла ( $p = 0,007$ ). За 6 мес. у 5 пациентов положительная динамика сохранялась. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

**Выводы.** Тезепелумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в реальной клинической практике у пациентов с ТБА, особенно с Т2-эндотипом. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего накопления данных по применению тезепелумаба в реальной клинической практике для различных групп пациентов.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, генно-инженерные биологические препараты, тезепелумаб, ранний ответ

**Для цитирования:** Наумова ВВ, Эсаулова НА, Петухова АЮ, Бельтюков ЕК. Опыт применения тезепелумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: акцент на ранний ответ (3 и 6 месяцев терапии). *Медицинский совет.* 2025;19(20):39–48. <https://doi.org/10.21518/ms2025-502>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Tezepelumab experience in patients with severe uncontrolled asthma: Focus on early response (3 and 6 months of therapy)

**Veronika V. Naumova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

**Natalia A. Esaulova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>, esanat1@yandex.ru

**Anna Yu. Petukhova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5103-2446>, anna-petuhova@mail.ru

**Evgeny K. Beltyukov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

<sup>1</sup> Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

<sup>2</sup> Ural Research Institute for Phthisiopulmonology; 50, 22<sup>nd</sup> Party Congress St., Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia

## Abstract

**Introduction.** Tezepelumab is the first biologic targeting TSLP approved for uncontrolled severe asthma (SA) regardless of phenotype/endotype. Data on its effectiveness in real-world clinical practice in Russia are limited.

**Aim.** To evaluate the clinical effectiveness and safety of tezepelumab in patients with SA over 3 and 6 months of therapy.



**Materials and methods.** A prospective, multicenter study included 21 patients with SA (16 with T2-endotype, 5 with non-T2-endotype). Effectiveness was assessed at baseline, 3, and 6 months based on dynamics in asthma control (ACT questionnaire), exacerbation rate, systemic glucocorticosteroids (SGCS), short-acting bronchodilators (SABD) use, lung function ( $FEV_1$ ), blood eosinophil count, and nasal symptoms (SNOT-22).

**Results.** At 3 months, significant improvement in asthma control was achieved: the ACT score increased from 15.00 [10.00–18.00] to 22.00 [20.00–24.00] ( $p < 0.001$ ). The proportion of patients with uncontrolled asthma decreased from 94.4% to 22.2%. SABD use decreased from 28.00 to 14.00 doses/week ( $p < 0.001$ ), and regular SGCS use was discontinued in all patients. Response heterogeneity was observed: the T2-subgroup showed a significant reduction in annualized exacerbation rate from  $4.33 \pm 2.67$  to  $2.00 \pm 2.70$  ( $p = 0.032$ ), whereas a trend towards increase was noted in the non-T2-subgroup. Nasal symptoms (SNOT-22) significantly decreased from 35.00 to 28.50 points ( $p = 0.007$ ). In 5 patients followed for 6 months, the positive dynamics persisted. No adverse events were reported.

**Conclusions.** Tezepelumab demonstrated high effectiveness and safety in real-world clinical practice in patients with SA, particularly those with a T2-endotype. The findings underscore the need for further data accumulation on tezepelumab use in real-world practice across different patient groups.

**Keywords:** severe bronchial asthma, targeted therapy, genetically engineered biological drugs, Tezepelumab, early response

**For citation:** Naumova VV, Esaulova NA, Petukhova AYU, Beltyukov EK. Tezepelumab Experience in patients with severe uncontrolled asthma: Focus on early response (3 and 6 months of therapy). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):39–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-502>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) представляет собой гетерогенное заболевание, оказывающее значительное влияние на качество жизни пациентов и предъявляющее высокие требования к системе здравоохранения [1–5]. Несмотря на применение стандартной терапии, включая высокодозные ингаляционные глюкокортикостероиды и длительнодействующие бронходилататоры, у многих пациентов сохраняется неконтролируемое течение болезни, характеризующееся частыми обострениями, персистирующей обструкцией дыхательных путей и потребностью в пероральных кортикостероидах [2, 6–10].

Традиционно фокус биологической терапии был сосредоточен на T2-эндотипе астмы, ассоциированном с эозинофильным воспалением. В то же время, по данным международных программ U-BIOPRED, SARP, 30–50% пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы (БА) имеют неT2-эндотип (T2-low) [11, 12]. Для этих пациентов до недавнего времени не было иммунобиологических методов лечения. Важным аспектом является и высокая коморбидность ТБА, среди которой особое место занимают хронические риносинуситы (ХРС). ХРС с назальными полипами (ХРСсПН) тесно ассоциирован с T2-воспалением, в то время как ХРС без полипов (ХРСбПН) может встречаться при разных фенотипах астмы и существенно отягощает ее течение, усугубляя назальную симптоматику и снижая качество жизни пациентов [13–16].

Ключевую роль в инициации и поддержании воспаления при T2-астме и ХРСсПН играет цитокин-тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), относящийся к «верхним», или аларминовым, цитокинам [17, 18]. Тезепелумаб – первое человеческое моноклональное антитело, нацеленное на TSLP. Блокируя его взаимодействие с рецептором, препарат прерывает воспалительный каскад на самой ранней стадии, что потенциально обеспечивает его эффективность при широком спектре фенотипов астмы,

включая неT2, а также при сопутствующих заболеваниях верхних дыхательных путей [19–21].

Крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ) IIb и III фазы, PATHWAY и NAVIGATOR, продемонстрировали эффективность тезепелумаба в снижении частоты обострений и улучшении функции легких у пациентов с неконтролируемой ТБА, включая подгруппу с низким уровнем эозинофилов [22, 23]. Однако данные о динамике ключевых клинико-функциональных показателей, а также о влиянии на назальные симптомы у пациентов с коморбидным ХРС в самой ранней фазе лечения (первые 3–6 мес.) в условиях реальной клинической практики остаются ограниченными. Изучение раннего ответа, в т. ч. с учетом эндотипических особенностей (T2/неT2) и предыдущего статуса иммунобиологической терапии, имеет важное значение для оптимизации ведения пациентов, прогнозирования долгосрочного успеха терапии и обоснования дальнейшего применения препарата.

**Цель исследования** – оценить клиническую эффективность и безопасность анти-TSLP-терапии тезепелумабом у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в краткосрочной перспективе (через 3 и 6 мес. терапии).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное многоцентровое исследование на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и ГБУЗ СО «ЦГКБ №6». Протокол исследования был единым для всех участвующих центров.

Для лечения больных ТБА применялся генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) тезепелумаб, обладающий способностью блокировать TSLP и тем самым оказывать противовоспалительный эффект на слизистую дыхательных путей. Включение в исследование больных ТБА, которым был назначен тезепелумаб, проводилось с ноября 2024 г. по июль 2025 г. В исследование

включались пациенты с Т2- и неТ2-тяжелой бронхиальной астмой, старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были планирование беременности, беременность, период грудного вскармливания, тяжелые сопутствующие заболевания (нестабильная стенокардия, ХСН III и IV функционального класса, хроническая болезнь почек С4 и С5 стадий, цирроз печени, подозрение на онкологические заболевания или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез).

В рамках Т2-эндотипа бронхиальной астмы определялись аллергический, неаллергический (эозинофильный), смешанный фенотипы. Аллергический фенотип устанавливался при наличии у пациента клинически значимых реакций со стороны дыхательных путей при контакте с респираторными аллергенами с подтвержденной сенсибилизацией к этим аллергенам, возрасте дебюта астмы младше 18 лет; вспомогательными признаками были наличие аллергического ринита и/или атопического дерматита. Неаллергическую (эозинофильную) астму определяли у пациентов с дебютом БА в 32 года и старше, отсутствием доказанной аллергии, эозинофилами крови  $\geq 150$  кл/мкл; наличие ХРСсПН и/или гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) расценивалось как вспомогательные признаки. Больные с дебютом БА в интервале от 18 до 32 лет, комбинацией доказанной аллергии с эозинофилией крови  $\geq 300$  кл/мкл соответствовали смешанному фенотипу Т2-астмы; вспомогательными признаками смешанного фенотипа были наличие ХРСсПН и/или гиперчувствительности к НПВП, положительные результаты аллергообследования и/или наличие аллергического ринита.

НеТ2-эндотип ТБА устанавливался у пациентов с эозинофилами периферической крови менее 150 кл/мкл как минимум в 2 анализах крови вне приема СГКС.

Тезепелумаб назначался в соответствии с инструкцией подкожно 210 мг 1 раз в 4 нед.

Проведение исследования и форма информированного согласия для пациента прошли этическую экспертизу в локальном этическом комитете ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол №1 от 24.02.2025 г.) и ГБУЗ СО «ЦГКБ №6» (протокол №9 от 21.10.2024 г.).

Оценка эффективности тезепелумаба (анализ «до – после») проводилась в общей группе, в эндотипических подгруппах (Т2- и неТ2-астма), а также среди бионаивных пациентов и пациентов, переведенных с другой таргетной терапии. Анализировались следующие показатели: уровень контроля ТБА по АСТ-опроснику (Asthma Control Test), доля пациентов с неконтролируемой астмой, потребность в СГКС и короткодействующих бронхолитиках (КДБЛ), количество обострений и госпитализаций из-за обострений астмы, функция внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), бронходилатационный тест (БДТ)), количество эозинофилов периферической крови. Оценивалось влияние препаратов на назальные симптомы (опросник SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test)). Контрольные оценочные визиты проводились до начала терапии, через 3 и 6 мес. приема тезепелумаба.

Для сравнения частоты обострений и госпитализаций использовались данные за год, предшествующий началу терапии тезепелумабом. Показатели за период терапии (3 или 6 мес.) были стандартизированы до среднегодовых значений по формуле:

$$\text{частота после} = (\text{число событий за период}) / (\text{длительность периода в годах}).$$

Длительность в годах для 3-месячного наблюдения составляет 0,25, для 6-месячного наблюдения – 0,5.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.9.4 (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 (М) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

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

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95%-ные доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

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

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95%-ным доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента.

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

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

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании принял участие 21 пациент, из них 66,7% женщин ( $n = 14$ ), 33,3% мужчин ( $n = 7$ ). Большинство пациентов составляли группу Т2-астмы (76,2%,  $n = 16$ ), из них 13 больных имели неаллергический эозинофильный фенотип (81,2%), 2 пациента – смешанный фенотип (12,5%), 1 больной – аллергический фенотип (6,2%). У 5 пациентов (23,5%) была подтверждена неТ2-астма (неаллергический неэозинофильный фенотип). В группе Т2-астмы преобладали женщины (75,0%), в группе неТ2-астмы – мужчины (60,0%). Пациенты с неТ2-астмой были незначительно старше ( $p = 0,457$ ) и имели более высокий индекс массы тела ( $p = 0,215$ ) (табл. 1). Бионаивные пациенты составляли большинство (71,4%,  $n = 15$ ) как в общей группе, так и в рамках эндотипических подгрупп. Пациенты, ранее получавшие ГИБП, относились к группе Т2-астмы; перевод на тезепелумаб был обусловлен неэффективностью предшествующей терапии дупилумабом ( $n = 3$ ), бенрализумабом ( $n = 2$ ) или омализумабом ( $n = 1$ ). У 76,2% ( $n = 16$ ) пациентов наблюдались сопутствующие хронические воспалительные заболевания носа (ХВЗН). В группе Т2-астмы 56,3% больных ( $n = 9$ ) имели ХРСсПН, в группе неТ2-астмы 80% ( $n = 4$ ) пациентов страдали от ХРС (по 2 пациента с полипами и без полипов). Эндотипические группы значимо отличались по исходному количеству эозинофилов периферической крови: 290,00 кл/мкл (Q1–Q3: 196,25–416,75) – у пациентов с Т2-астмой и 68,00 кл/мкл (Q1–Q3: 61,00–83,00) – у пациентов с неТ2-астмой ( $p = 0,002$ ). Статистически значимых различий между группами по функции внешнего дыхания не было, но у пациентов с неТ2-астмой исходный ОФВ<sub>1</sub> соответствовал тяжелой обструкции, с Т2-астмой – средней степени обструкции ( $p = 0,679$ ). Результаты бронходилатационного теста как в абсолютных ( $\Delta$  ОФВ<sub>1</sub>, мл), так и в относительных значениях ( $\Delta$  ОФВ<sub>1</sub>, %) были ниже в группе пациентов с неТ2-эндотипом БА по сравнению с группой Т2-астмы ( $p = 0,517$  и  $p = 0,405$  соответственно) (табл. 1).

В течение первых 3 мес. таргетной терапии тезепелумабом в общей группе пациентов наблюдалось статистически значимое улучшение контроля астмы. Средний балл по опроснику АСТ увеличился с 15,00 (10,00–18,00) до 22,00 (20,00–24,00;  $p < 0,001$ ). Доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания снизилась с 94,4% ( $n = 17$ ) до 22,2% ( $n = 4$ ). При этом у большинства пациентов (61,1%,  $n = 11$ ) был достигнут частичный контроль, а у 16,7% ( $n = 3$ ) – полный контроль ( $p < 0,001$ ).

При анализе в эндотипических подгруппах было показано, что частичного контроля за 3 мес. достигли пациенты как с Т2-эндотипом (увеличение АСТ с 13,50 (9,25–18,00) до 22,00 (17,75–24,00);  $p < 0,001$ ), так и с неТ2-эндотипом астмы (с 17,00 (15,50–18,50) до 22,00 (21,75–22,75);  $p = 0,125$ ). Статистически значимой разницы между подгруппами не было ни в исходной точке ( $p = 0,219$ ), ни на 3-м мес. ( $p = 0,517$ ).

Оценка эффективности, в зависимости от статуса предыдущей терапии, также выявила положительную

динамику. Клинически значимое улучшение контроля астмы (прирост по АСТ на 6 баллов) наблюдалось как у бионаивных пациентов (с 16,00 (10,00–18,00) до 22,00 (21,00–24,00);  $p < 0,001$ ), так и у пациентов, переведенных с другой таргетной терапии (с 14,00 (13,00–16,00) до 20,00 (17,00–22,00);  $p = 0,062$ ). Значимых межгрупповых различий как на старте ( $p = 0,620$ ), так и на 3-м мес. визита ( $p = 0,341$ ) не зарегистрировано.

Использование КДБЛ уменьшилось с 28,00 (Q1–Q3: 14,00–38,50) до 14,00 (Q1–Q3: 3,62–14,00) доз в неделю на одного пациента ( $p < 0,001$ ). Аналогичная динамика наблюдалась в эндотипических подгруппах: как при Т2-эндотипе ( $p < 0,001$ ), так и при неТ2-эндотипе астмы ( $p = 0,125$ ), где средние показатели также снизились с 28,00 до 14,00 доз в неделю. Схожая тенденция к снижению была зарегистрирована и среди пациентов с разным статусом предшествующего лечения: у бионаивных пациентов – с 31,50 (17,50–42,00) до 14,00 (1,94–19,25) ( $p = 0,002$ ), а у пациентов, переведенных с другой терапии, – с 21,00 (14,00–28,00) до 14,00 (14,00–14,00) ( $p = 0,102$ ). При этом статистически значимых различий ни между эндотипическими подгруппами, ни между подгруппами с разным статусом предшествующей терапии зафиксировано не было.

До начала терапии тезепелумабом 68,4% ( $n = 13$ ) пациентов получали СГКС курсами при обострениях, а 31,6% ( $n = 6$ ) – на постоянной основе. Через 3 мес. лечения постоянный прием СГКС был отменен всем пациентам,

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших тезепелумаб

● **Table 1.** Characteristics of patients with severe bronchial asthma receiving tezepelumab

Показатели	Всего, $n = 21$	Т2-астма, $n = 16$	неТ2-астма, $n = 5$
Женщины, $n$ (%)	14 (66,7)	12 (75,0)	2 (40,0)
Мужчины, $n$ (%)	7 (33,3)	4 (25,0)	3 (60,0)
Бионаивные/ Переведенные, $n/n$	15/6	10/6	5/0
Средний возраст, годы, Ме (Q1–Q3)	60,00 (50,00–67,00)	59,50 (51,50–63,25)	69,00 (43,00–73,00)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме (Q1–Q3)	27,18 (24,07–31,14)	26,15 (23,79–30,24)	30,19 (28,73–31,14)
Наличие ХВЗН	16 (76,2)	12 (75)	4 (80)
Эозинофилы крови, кл/мкл, Ме (Q1–Q3)	230,00 (84,00–380,00)	290,00 (196,25–416,75)	68,00 (61,00–83,00)
ОФВ <sub>1</sub> , %, Ме (Q1–Q3)	63,00 (47,00–89,00)	65,00 (34,25–90,50)	58,00 (52,00–63,00)
БДТ, мл, Ме (Q1–Q3)	210,00 (95,00–315,00)	165,00 (95,00–267,50)	330,00 (100,00–390,00)
БДТ, %, Ме (Q1–Q3)	14,53 (6,01–16,23)	12,30 (5,87–14,66)	15,79 (9,62–18,03)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, БДТ – бронходилатационный тест.

а доля получавших курсовую терапию снизилась до 26,3% ( $n = 5$ ;  $p < 0,001$ ; *рис. (А)*).

Анализ в эндотипических подгруппах показал, что среди 6 пациентов, исходно получавших СГКС постоянно, у 4 был диагностирован Т2-эндотип, у 2 – неТ2-эндотип астмы. В подгруппе неТ2-астмы удалось добиться полной отмены СГКС, тогда как в подгруппе Т2-астмы у 5 пациентов (33,3%) сохранилась потребность в курсовом приеме (*рис. (В, С)*), однако различие между подгруппами через 3 мес. терапии не достигло статистической значимости ( $p = 0,530$ ).

При оценке, в зависимости от статуса предыдущей терапии, было установлено, что из 6 пациентов, исходно получавших СГКС постоянно, 5 были биоинвазивными, 1 переведен с другого ГИБП. Доля пациентов, полностью отказавшихся от приема СГКС, увеличилась в подгруппе биоинвазивных пациентов с 0 до 78,6% ( $p < 0,001$ ), в подгруппе переведенных пациентов – с 0 до 60,0% ( $p = 0,046$ ) (*рис. (D, E)*), при этом статистически значимых различий между этими подгруппами не выявлено ( $p = 1,000$  – на старте и  $p = 0,570$  – на 3-м мес.).

На фоне трехмесячной терапии иммунобиологическим препаратом отмечена тенденция к улучшению функции внешнего дыхания. Так, ОФВ<sub>1</sub> увеличился с 58,00% (Q1–Q3: 36,00–89,00) до 63,00% (Q1–Q3: 48,80–87,00) ( $p = 0,132$ ). Наряду с этим, бронходилатационный тест стал отрицательным: абсолютный прирост снизился с 210,00 мл (Q1–Q3: 90,00–300,00) до 190,00 мл (Q1–Q3: 60,00–230,00) ( $p = 0,678$ ), а относительный – с 14,53% (Q1–Q3: 6,29–15,79) до 8,27% (Q1–Q3: 3,61–12,74) ( $p = 0,329$ ).

Подгрупповой анализ показал, что положительная динамика в целом была обусловлена главным образом пациентами с неТ2-эндотипом астмы. В этой подгруппе зарегистрировано увеличение ОФВ<sub>1</sub> с 55,00% (Q1–Q3: 50,75–65,75) до 65,50% (Q1–Q3: 61,50–72,50) ( $p = 0,625$ ), а также снижение показателей бронходилатационного теста как по абсолютному значению (с 245,00 мл (Q1–Q3: 52,50–402,50) до 115,00 мл (Q1–Q3: 90,00–150,00),  $p = 0,875$ ), так и по

относительному (с 12,70% (Q1–Q3: 6,16–20,79) до 5,94% (Q1–Q3: 3,53–8,82),  $p = 0,875$ ).

В то же время в подгруппе Т2-астмы отмечалось существенное снижение ОФВ<sub>1</sub> с 63,00% (Q1–Q3: 29,00–90,00) до 59,00% (Q1–Q3: 37,00–90,00) ( $p = 0,191$ ) и снижение прироста ОФВ<sub>1</sub> в бронходилатационном тесте: абсолютный прирост снизился с 210,00 мл (Q1–Q3: 90,00–270,00) до 190,00 мл (Q1–Q3: 50,00–260,00) ( $p = 0,787$ ), а относительный – с 14,53% (Q1–Q3: 6,29–14,67) до 12,03% (Q1–Q3: 4,60–14,13) ( $p = 0,414$ ). При этом статистически значимых различий между эндотипическими подгруппами на старте терапии и на 3-м мес. ни по одному из анализируемых показателей функции внешнего дыхания выявлено не было.

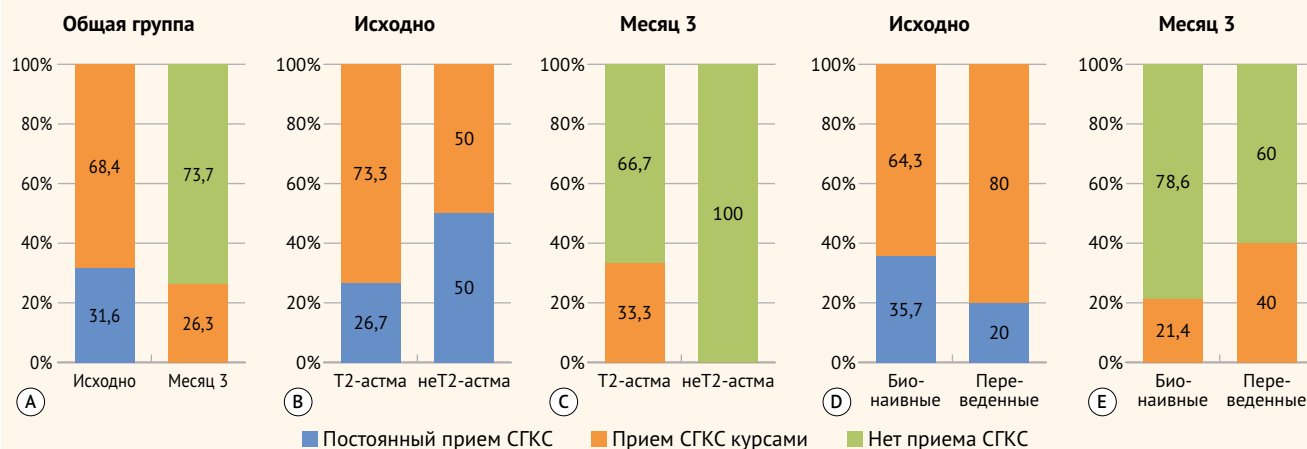
При анализе по статусу предыдущей терапии улучшение функции внешнего дыхания наблюдалось в обеих подгруппах: у биоинвазивных пациентов ОФВ<sub>1</sub> увеличился с 58,00% (36,00–89,00) до 63,00% (48,80–87,00;  $p = 0,146$ ), а у пациентов, переведенных с другого ГИБП, – с 56,00% (41,25–69,75) до 64,00% (42,25–82,75;  $p = 0,625$ ) без статистически значимой разницы между подгруппами в исходной ( $p = 0,777$ ) и конечной точках наблюдения ( $p = 0,821$ ).

Количество эозинофилов периферической крови статистически значимо снизилось с 230,00 кл/мкл (95,50–377,25) до 131,00 кл/мкл (83,75–184,25;  $p = 0,003$ ).

Анализ по эндотипам выявил разнонаправленную динамику: в подгруппе Т2-астмы зарегистрировано значимое снижение (с 290,00 кл/мкл [218,00–405,50] до 149,00 кл/мкл [86,00–202,75];  $p < 0,001$ ), тогда как в подгруппе неТ2-астмы отмечена тенденция к увеличению показателя (с 75,50 кл/мкл [66,25–83,25] до 100,00 кл/мкл [83,75–116,50];  $p = 0,125$ ). Несмотря на исходно значимое различие между этими подгруппами ( $p = 0,003$ ), через 3 мес. терапии оно нивелировалось.

Анализ по статусу терапии показал статистически значимое снижение эозинофилов у биоинвазивных пациентов (с 230,00 кл/мкл [84,00–369,00] до 124,00 кл/мкл [86,00–153,00];  $p = 0,027$ ) и тенденцию к снижению у переведенных пациентов (с 299,00 кл/мкл [214,00–425,00] до 190,00 кл/мкл [71,00–223,00];  $p = 0,125$ ). На 3-м мес.

- **Рисунок.** Динамика потребности в системных глюкокортикостероидах у пациентов, получавших тезепелумаб в течение 3 мес.  
● **Figure.** Dynamics of the need for systemic glucocorticosteroids in patients receiving tezepelumab for 3 months



А – динамика в общей группе; В, С – анализ в эндотипических подгруппах; Д, Е – анализ в подгруппах биоинвазивных и переведенных пациентов



статистически значимых различий между этими подгруппами выявлено не было.

За 3 мес. таргетной терапии наблюдалась тенденция к снижению частоты обострений БА с  $4,44 \pm 2,34$  (95% ДИ: 3,19–5,68) до  $3,25 \pm 3,34$  (95% ДИ: 1,47–5,03) на одного пациента в год ( $p = 0,202$ ). Подгрупповой анализ выявил разнонаправленную динамику: в подгруппе Т2-астмы зарегистрировано статистически значимое снижение частоты обострений с  $4,33 \pm 2,67$  (95% ДИ: 2,63–6,03) до  $2,00 \pm 2,70$  (95% ДИ: 0,29–3,71;  $p = 0,032$ ). Напротив, в подгруппе неТ2-астмы отмечалось несущественное увеличение среднегодовой частоты обострений с  $4,75 \pm 0,96$  (95% ДИ: 3,23–6,27) до  $7,00 \pm 2,00$  (95% ДИ: 3,82–10,18;  $p = 0,078$ ). Для подгрупп бионаивных и переведенных пациентов наблюдалась тенденция к снижению среднегодовой частоты обострений с  $4,83 \pm 2,33$  (95% ДИ: 3,35–6,31) до  $3,67 \pm 3,17$  (95% ДИ: 1,65–5,68;  $p = 0,328$ ) и с  $3,25 \pm 2,22$  (95% ДИ: -0,28–6,78) до  $2,00 \pm 4,00$  (95% ДИ: -4,36–8,36;  $p = 0,391$ ) соответственно.

Частота госпитализаций по поводу обострений ТБА несущественно уменьшалась с  $2,38 \pm 2,78$  (95% ДИ: 0,89–3,86) до  $1,25 \pm 1,91$  (95% ДИ: 0,23–2,27) на одного пациента в год ( $p = 0,147$ ). Данная тенденция сохранялась при подгрупповом анализе. В подгруппе Т2-астмы показатель снизился с  $2,33 \pm 3,23$  (95% ДИ: 0,28–4,38) до  $1,33 \pm 1,97$  (95% ДИ: 0,08–2,58;  $p = 0,317$ ). В подгруппе неТ2-астмы – с  $2,50 \pm 0,58$  (95% ДИ: 1,58–3,42) до  $1,00 \pm 2,00$  (95% ДИ: -2,18–4,18;  $p = 0,182$ ). Среди бионаивных пациентов частота госпитализаций уменьшилась с  $2,58 \pm 3,03$  (95% ДИ: 0,66–4,51) до  $1,33 \pm 1,97$  (95% ДИ: 0,08–2,58;  $p = 0,221$ ). Среди пациентов, переведенных с других ГИБП, – с  $1,75 \pm 2,06$  (95% ДИ: -1,53–5,03) до  $1,00 \pm 2,00$  (95% ДИ: -2,18–4,18;  $p = 0,391$ ). Статистически значимых различий в динамике между подгруппами (Т2 vs неТ2; бионаивные vs переведенные) выявлено не было.

Помимо улучшения со стороны ТБА, наблюдалось уменьшение назальных симптомов у пациентов с сопутствующими ХВЗН. Количество баллов по опроснику SNOT-22 за 3 мес. терапии снизилось с 35,00 баллов (Q1–Q3: 21,00–58,25) до 28,50 баллов (Q1–Q3: 19,00–40,25) ( $p = 0,007$ ). Подгрупповой анализ показал, что положительная динамика была характерна для пациентов с Т2-эндотипом астмы. В подгруппе неТ2-астмы оценка динамики по SNOT-22 была невозможна, т. к. для анализа были доступны результаты только 1 пациента, у которого значимого улучшения не произошло. При анализе по статусу предыдущей терапии улучшение назальной симптоматики наблюдалось в обеих подгруппах: у бионаивных пациентов баллы по SNOT-22 снизились (существенно) с 35,00 балла (Q1–Q3: 20,00–59,00) до 27,00 балла (Q1–Q3: 12,00–35,00) ( $p = 0,034$ ), у переведенных с другой таргетной терапии (незначимо) – с 35,00 балла (Q1–Q3: 24,00–56,00) до 30,00 балла (Q1–Q3: 21,00–52,00) ( $p = 0,125$ ) без статистически значимой разницы между подгруппами ( $p = 0,285$ ).

Пять пациентов из исходной когорты получали терапию тезепелумабом в течение 6 мес. и более. Все

они имели Т2-эндотип астмы, трое были бионаивными, а двое – переведены с других ГИБП. Через 6 мес. терапии продолжалось статистически значимое увеличение баллов по АСТ-тесту (табл. 2). Исходно все 5 пациентов не контролировали астму, через 3 мес. четверо из них достигли частичного контроля, через 6 мес. – 2 пациента полностью контролировали астму, 2 пациента – частично и 1 пациент оставался с неконтролируемой астмой. За 6 мес. таргетной терапии тезепелумабом наблюдалось статистически значимое снижение эозинофилов периферической крови и баллов по опроснику SNOT-22. По функции дыхания значимых изменений не было (табл. 2).

Исходно 5 пациентов использовали СГКС курсами при обострениях. За 6 мес. терапии у данных пациентов обострения БА не зафиксированы и назначений СГКС не было. За 6 мес. терапии нежелательных явлений зарегистрировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует высокую клиническую эффективность тезепелумаба у пациентов с неконтролируемой ТБА в реальной клинической практике уже на первых месяцах терапии. Полученные результаты согласуются с данными РКИ PATHWAY и NAVIGATOR, в которых тезепелумаб показал значительное снижение частоты обострений и улучшение функции внешнего дыхания независимо от исходного уровня эозинофилов крови [22, 23]. В нашем исследовании, как

● **Таблица 2.** Динамика основных показателей эффективности тезепелумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 6 мес. таргетной терапии

● **Table 2.** Dynamics of the main indicators of the effectiveness of tezepelumab therapy in patients with severe bronchial asthma

Показатель	Этапы наблюдения			p
	Исходно	3 мес.	6 мес.	
	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	
АСТ, баллы	10,00 (9,00–16,00)	22,00 (20,00–22,00)	24,00 (23,00–25,00)	0,015*
КДБЛ, доз/нед	14,00 (0,00–21,00)	0,00 (0,00–0,25)	0,00 (0,00–0,00)	0,060
ОФВ <sub>1</sub> , %	63,00 (49,00–70,00)	59,00 (50,00–78,00)	58,00 (44,00–85,00)	0,819
БДТ, мл	90,00 (-20,00–240,00)	190,00 (-50,00–260,00)	110,00 (60,00–160,00)	0,819
БДТ, %	6,29 (-2,76–14,53)	12,03 (-6,67–12,74)	6,99 (6,40–10,17)	0,819
Эозинофилы крови, кл/мкл	369,00 (230,00–496,00)	223,00 (138,00–347,00)	219,00 (189,00–300,00)	0,041*
SNOT-22, баллы	35,00 (24,00–56,00)	27,00 (19,00–35,00)	12,00 (12,00–16,00)	0,007*

Примечание: АСТ – тест по контролю над астмой, КДБЛ – быстроедействующие бронхолитики, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, БДТ – бронходилатационный тест, SNOT-22 – опросник по качеству жизни у пациентов с назальной патологией.

и в РКИ, зафиксировано статистически значимое улучшение контроля над астмой, оцениваемого по опроснику АСТ, и снижение потребности в КДБЛ и СГКС. Прямое сравнение наших данных с результатами РКИ некорректно из-за принципиальных различий в дизайне, таких как отсутствие контрольной группы и нерандомизированный характер наблюдения. В связи с этим более релевантным представляется сопоставление полученных результатов с данными других исследований реальной клинической практики.

Настоящее исследование, включившее пациентов с Т2- и неТ2-эндотипами астмы, часть из которых были бионаивными больными, а часть – переведенными с других ГИБП, согласуется с общей тенденцией в современных работах реальной клинической практики. Анализ публикаций показывает, что преобладают исследования, изучающие эффективность тезепелумаба именно в смешанных популяциях, что позволяет получить наиболее репрезентативные для рутинной практики данные [24–27]. При этом в литературе также представлены и работы, сфокусированные на более узких когортах, таких как исключительно бионаивные пациенты [28] или больные с Т2-эндотипом, рефрактерные к предыдущей биологической терапии [29].

В нашем исследовании контроль над астмой оценивался по АСТ-тесту и уже через 3 мес. терапии прирост составил 7 баллов (с 15,00 до 22,00,  $p < 0,001$ ). Данная динамика превосходит результаты немецкого исследования L. Biener et al, в котором прирост через 3 мес. составил лишь 2 балла (Q1–Q3: 0–5) [24]. С одной стороны, объяснить такую разницу можно различиями в характеристиках когорт: в нашем исследовании преобладали бионаивные пациенты (71,4%), тогда как в когорте L. Biener et al. таких пациентов было лишь 23,3%, а большинство ранее получали другие биологические препараты, что, как известно, может ассоциироваться с несколько менее выраженным ответом [24]. Но, с другой стороны, в нашем исследовании мы не получили статистически значимой разницы в динамике АСТ-теста между подгруппами бионаивных больных и пациентов, получавших таргетные препараты до назначения тезепелумаба, – прирост в обеих группах составил 6 баллов. Недостижение статистической значимости в подгруппе переведенных можно объяснить малым количеством пациентов. Быстрое уменьшение симптомов продемонстрировано и в других работах. В двух независимых итальянских исследованиях, также оценивающих краткосрочный эффект, всего через 4 нед. терапии было зафиксировано резкое увеличение АСТ с 11,77 до 17,73 балла ( $p < 0,0001$ ) в одном [25] и прирост на  $5,8 \pm 1,3$  балла – в другом исследовании ( $p < 0,0001$ ) [28]. Подгрупповой анализ по эндотипам в нашем исследовании выявил значимое улучшение по АСТ-тесту как у пациентов с Т2-астмой (прирост с 13,50 до 22,00;  $p < 0,001$ ), так и у пациентов с неТ2-астмой (прирост с 17,00 до 22,00), хотя в последней подгруппе результат не достиг статистической значимости ( $p = 0,125$ ), что, вероятно, связано с малой численностью подгруппы ( $n = 5$ ). Важно, что конечный

медианный уровень контроля был одинаково высоким в обеих подгруппах (22,00 балла) и продолжал улучшаться к 6-му мес. терапии. Это подтверждает точку зрения, что тезепелумаб эффективен вне зависимости от эндотипа астмы, и согласуется с выводами С. Pelaia et al. [25], которые также не обнаружили разницы в приросте АСТ между пациентами с Т2- и неТ2-астмой.

Одним из наиболее впечатляющих результатов нашей работы является выраженное снижение потребности в СГКС. Через 3 мес. терапии тезепелумабом постоянный прием СГКС был полностью отменен всем пациентам (с 31,6% до 0%), а доля тех, кто нуждался в курсовом приеме, снизилась с 68,4% до 26,3%. Это указывает на мощный стероид-сберегающий эффект препарата, проявляющийся в краткосрочной перспективе. Наши результаты по полной отмене постоянной терапии СГКС выглядят более выраженными по сравнению с данными других исследований. Например, в исследовании J. Gates et al. [27] через 6 мес. терапии лишь 9 из 43 пациентов ( $\approx 21\%$ ), исходно получавших постоянные СГКС, смогли полностью их отменить. Аналогично в работе J. Khateeb et al. [26]: через 1 год наблюдения 45% пациентов, принимавших СГКС на старте, полностью их отменили. Столь значимый эффект в нашей когорте, возможно, связан с меньшей исходной дозой СГКС или опять же с преобладанием бионаивных пациентов, которые могут демонстрировать более яркий ответ.

Что касается снижения дозировок, то в нашем исследовании удалось добиться полной отмены, в то время как в других работах фиксировалось значимое, но не полное снижение. R. Poto et al. зафиксировали снижение средней дозы СГКС с  $17 \pm 8$  мг до  $1,7 \pm 4$  мг/сут через 6 мес. ( $p < 0,05$ ) [28], а J. Gates et al. – с 11 до 2,9 мг/день за тот же период [27]. В крупном реальном исследовании L. Biener et al. медианное снижение дозы в общей группе составило 5,0 мг через 6 мес. [24].

При анализе подгрупп мы выявили, что в группе неТ2-астмы была достигнута полная отмена СГКС (как постоянного, так и курсового приема), тогда как в группе Т2-астмы у 33,3% пациентов сохранилась потребность в курсовых назначениях. Это контрастирует с данными L. Biener et al. [24], где не было выявлено статистически значимых различий в снижении дозы СГКС между группами Т2 и неТ2-астмы.

В контексте предыдущего биологического лечения мы обнаружили, что доля пациентов, полностью отказавшихся от СГКС, значимо увеличилась как среди бионаивных (с 0% до 78,6%), так и среди переведенных с других ГИБП пациентов (с 0% до 60,0%). Этот результат согласуется с выводами С. Pelaia et al. [25], которые также не обнаружили разницы в снижении потребления СГКС между бионаивными и переключенными пациентами, и превосходит данные L. Biener et al. [24], где снижение дозы СГКС у переключенных пациентов было менее выраженным, хотя и без статистически значимой разницы с бионаивными.

В нашем исследовании оценка влияния тезепелумаба на функцию внешнего дыхания на ранних этапах лечения выявила тенденцию к увеличению ОФВ<sub>1</sub> с 58,00% до

63,00% ( $p = 0,132$ ) и переходу БДТ из положительного в отрицательный (снижение прироста ОФВ<sub>1</sub> с 210,00 мл до 190,00 мл, с 14,53% до 8,27%). Это позволяет предположить, что тезепелумаб способствует уменьшению выраженности обратимого компонента бронхиальной обструкции, что является маркером снижения активности воспаления в дыхательных путях.

Обращает на себя внимание разнонаправленная динамика у пациентов с T2-/неT2-эндотипами астмы. Через 3 мес. терапии тезепелумабом в подгруппе T2-астмы отмечалось снижение ОФВ<sub>1</sub> (с 63,00% до 59,00%), а в подгруппе неT2-астмы был зафиксирован прирост данного показателя – с 55,00% до 65,50%. При этом именно у пациентов с неT2-эндотипом отмечалось наиболее заметное снижение реактивности бронхов по данным БДТ (абсолютный прирост снизился со 145,00 мл до 115,00 мл). Статистически значимой разницы между эндотипическими подгруппами выявлено не было. В работе L. Biener et al. через 6 мес. терапии не было обнаружено значимой разницы в приросте ОФВ<sub>1</sub> между подгруппами T2- и неT2-астмы (+3,0% и +7,1% соответственно,  $p = 0,625$ ), однако тенденция к большему улучшению в группе неT2 также прослеживалась [24].

Что касается статуса предыдущей терапии, то в нашем исследовании улучшение функции внешнего дыхания через 3 мес. наблюдалось в равной степени как у бионаивных пациентов (прирост ОФВ<sub>1</sub> с 58,00% до 63,00%), так и у пациентов, переключенных с других ГИБП (с 56,00% до 64,00%), что согласуется с ранним ответом через 1 мес. терапии в работе C. Pelaia et al [25]. В немецком исследовании, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, бионаивные пациенты демонстрировали численно больший прирост ОФВ<sub>1</sub> (+6,8% против +2,4% у переключенных) [24].

В целом скромное улучшение ОФВ<sub>1</sub> в общей группе за 3 мес. наблюдения согласуется с данными других реальных исследований, где значимое улучшение этого показателя часто требовало более длительного времени. Так, в исследовании J. Khateeb et al. [26] через 1 год терапии медианное значение ОФВ<sub>1</sub> достоверно увеличилось с 65% до 74% ( $p < 0,01$ ). R. Poto et al. [28] также отметили, что значимое улучшение функции легких на ранних сроках проявлялось прежде всего в отношении индекса ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $p < 0,01$ ), в то время как абсолютные значения ОФВ<sub>1</sub> значимо не менялись.

В общей когорте за 3 мес. терапии тезепелумабом мы наблюдали тенденцию к снижению частоты обострений БА с 4,44 до 3,25 обострений на одного пациента в год ( $p = 0,202$ ). Однако подгрупповой анализ выявил разнонаправленную динамику: в подгруппе T2-астмы наблюдалось значимое снижение частоты обострений ( $p = 0,032$ ), тогда как в подгруппе неT2-астмы отмечена тенденция к их увеличению ( $p = 0,078$ ). Выявленная нами тенденция к ухудшению у пациентов с неT2-эндотипом противоречит данным L. Biener et al., которые не нашли разницы между группами [24].

Важно отметить, что расчет среднегодовой частоты обострений, экстраполированный по итогам короткого

3-месячного периода наблюдения, мог исказить реальную картину в нашем исследовании. Не исключено, что для проявления полного клинического эффекта тезепелумаба, особенно в сложной подгруппе неT2-астмы, требуется более длительный срок. При этом эффективность терапии не зависела от предыдущего опыта применения биологических препаратов: в обеих подгруппах (бионаивных больных и пациентов, переведенных с других ГИБП) была зафиксирована тенденция к снижению частоты обострений.

Полученные данные частично согласуются с результатами других исследований реальной практики. Так, J. Gates et al. продемонстрировали снижение частоты обострений независимо от предыдущего опыта биологической терапии [27]. В исследовании J. Khateeb et al. наибольшее снижение частоты обострений (79%) наблюдалось у бионаивных пациентов с уровнем эозинофилов  $\geq 300$  клеток/мкл, тогда как у пациентов, ранее получавших биологическую терапию, это снижение было наименьшим (57%), без статистически значимой разницы между группами ( $p = 0,10$ ). При этом у бионаивных пациентов с низким уровнем эозинофилов ( $<150$  клеток/мкл) также отмечалось существенное снижение частоты обострений на 63% [26].

Помимо контроля над бронхиальной астмой, мы оценивали влияние тезепелумаба на сопутствующие ХВЗН. В нашем исследовании за 3 мес. терапии тезепелумабом было зафиксировано статистически значимое снижение показателя по опроснику SNOT-22 с 35,00 до 28,50 балла ( $p = 0,007$ ). Следует отметить, что когорта была представлена преимущественно пациентами с T2-фенотипом астмы с сопутствующим ХРСсПН. При этом эффективность в отношении назальных симптомов не зависела от предыдущего опыта биологической терапии, демонстрируя тенденцию к улучшению как у бионаивных больных, так и у пациентов, переведенных с других ГИБП.

Наши результаты несколько скромнее данных других исследований реальной практики. В исследовании R. Poto et al., в котором участвовали только бионаивные пациенты, за 6 мес. терапии снижение SNOT-22 составило 9,1 балла [28]. Исследование PASSAGE продемонстрировало, что эффективность тезепелумаба в отношении назальных симптомов особенно выражена у пациентов с ХРСсПН, где снижение SNOT-22 достигло 26,1 балла, тогда как у пациентов с ХРСбПН снижение составило 12,6 балла.

Ограничения исследования включают небольшой объем выборки и относительно короткий период наблюдения, что характерно для первых реальных исследований нового препарата. Отсутствие статистической значимости в некоторых подгруппах, вероятно, связано с малой численностью пациентов, а тенденция к увеличению расчетного показателя частоты обострений в подгруппе неT2-астмы требует перепроверки при более длительном наблюдении. Перспективным направлением является набор большего количества пациентов и продолжение наблюдения за когортой для оценки долгосрочных результатов терапии.

## ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования в реальной клинической практике подтверждают высокую эффективность и безопасность тезепелумаба у пациентов с неконтролируемой ТБА. Тезепелумаб значительно улучшает контроль астмы, снижает потребность в СГКС и КДБЛ, демонстрирует положительное влияние на назальные симптомы и уровень эозинофилов

крови. Эффективность тезепелумаба при Т2-эндотипе не вызывает сомнений. Для оценки эффективности у пациентов с неТ2-эндотипом требуются дальнейшие исследования. Препарат эффективен как у биоинаивных пациентов, так и у тех, кто ранее не ответил на другие ГИБП.



Поступила / Received 04.10.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2025  
Принята в печать / Accepted 22.10.2025

## Список литературы / References

- Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001–1008. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>.
- Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700765. <https://doi.org/10.1183/13993003.00765-2017>.
- Lang DM. Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(6):418–424. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3908>.
- Сергеева ГР, Емельянов АВ, Коровина ОВ, Знахуренко АА, Лешенкова ЕВ, Козырева ЛВ и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26–31. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.  
Сергеева ГР, Емельянов АВ, Коровина ОВ, Знахуренко АА, Лешенкова ЕВ, Козырева ЛВ et al. Severe asthma: characteristics of patients in clinical practice. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.
- Бронхиальная астма: современные возможности контроля. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(33):28–37. Режим доступа: <http://umedp.ru/upload/iblock/7e2/7e23b1427f097b02e9fe530d442ce94a.pdf>.  
Bronchial asthma: modern control options. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(33):28–37. (In Russ.) Available at: <http://umedp.ru/upload/iblock/7e2/7e23b1427f097b02e9fe530d442ce94a.pdf>.
- McDonald VM, Hiles SA, Jones KA, Clark VL, Yorke J. Health-related quality of life burden in severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209(S2):S28–S33. <https://doi.org/10.5694/mja18.00207>.
- Quinton A, Callan L, Dube J, Singh S, Bourdin A. Targeted literature review: epidemiology of severe and uncontrolled asthma and associated biomarkers in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir J*. 2020;56:2233. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.2233>.
- Сергеева ГР, Емельянов АВ, Коровина ОВ, Знахуренко АА, Лешенкова ЕВ, Козырева ЛВ, Асатиани Н. Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2015;(16):46–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-46-49>.  
Сергеева ГР, Емельянов АВ, Коровина ОВ, Знахуренко АА, Лешенкова ЕВ, Козырева ЛВ, Асатиани Н. Clinical profile of patients with severe asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(16):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-46-49>.
- Ильина НИ, Ненашева НМ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Архипов ВВ, Визель АА и др. Алгоритм биопенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(3):5–18. Режим доступа: <https://rusalljournal.ru/ra/issue/view/21>.  
Il'ina NI, Nenasheva NM, Avdeev SN, Aisanov ZR, Arkhipov VV, Vize' AA et al. Algorithm of biophenotyping and choice of medication for targeted therapy of severe uncontrolled asthma with eosinophilic type of airways inflammation. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(3):5–18. (In Russ.) Available at: <https://rusalljournal.ru/ra/issue/view/21>.
- Ненашева НМ. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):30–38.  
Nenasheva NM. Biological therapy of asthma: present and future. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):30–38. (In Russ.)
- Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308–1321. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
- Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia C et al. The Severe Asthma Network in Italy: findings and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1462–1468. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.016>.
- Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651–661. <https://doi.org/10.1111/resp.13026>.
- Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1133–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.063>.
- Киселева ДВ, Бельтюков ЕК, Наумова ВВ. Клинико-аллергологическая характеристика хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области. *Медицинский совет*. 2022;16(18):11–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-11-19>.  
Kiseleva DV, Beltyukov EK, Naumova VV. Clinical and allergological characteristics of chronic inflammatory diseases of the nose in patients with severe bronchial asthma receiving immunobiological therapy in the Sverdlovsk region. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-11-19>.
- Bagnasco D, De Ferrari L, Bondi B, Candelieri MG, Mincarini M, Riccio AM et al. Thymic Stromal Lymphopoietin and Tezepelumab in Airway Diseases: From Physiological Role to Target Therapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5972. <https://doi.org/10.3390/ijms25115972>.
- Lombardi C, Cottini M, Bosi A, Menzella F. Positioning tezepelumab for patients with severe asthma: from evidence to unmet needs. *J Int Med Res*. 2024;52(11):3000605241297532. <https://doi.org/10.1177/03000605241297532>.
- Parnes JR, Molino NA, Colice G, Martin U, Corren J, Menzies-Gow A. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy*. 2022;15:749–765. <https://doi.org/10.2147/JAA.S275039>.
- Corren J, Brightling CE, Boulet LP, Porsbjerg C, Wechsler ME, Menzies-Gow A et al. Not just an anti-eosinophil drug: tezepelumab treatment for type 2 asthma and beyond. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2202202. <https://doi.org/10.1183/13993003.02202-2022>.
- Nolasco S, Pelaia C, Scioscia G, Campisi R, Crimi C. Tezepelumab for asthma. *Drugs Today*. 2022;58(12):591–603. <https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.12.3449205>.
- Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936–946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>.
- Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):266. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6>.
- Biener L, Mümmeler C, Hinze CA, Suhling H, Korn S, Fisser C et al. Real-World Data on Tezepelumab in Patients With Severe Asthma in Germany. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(9):2399–2407.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.05.052>.
- Pelaia C, Greco M, Iaccino E, Crimi C, Biafora M, Dragone F et al. Short-term therapeutic effectiveness of tezepelumab in patients with severe asthma: A real-world study. *Int Immunopharmacol*. 2025;162:115185. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115185>.
- Khateeb J, Kramer MR, Freund O, Mhameed R, Naamany E, Kupersmidt A et al. Real-world evidence of tezepelumab for severe asthma: a retrospective multicentre cohort. *ERJ Open Res*. 2025;11(5):00314-2025. <https://doi.org/10.1183/23120541.00314-2025>.
- Gates J, Haris F, Cefaloni F, Khooshemehri P, Green L, Fernandes M et al. Clinical and Biological Remission With Tezepelumab: The Real-World Response in Severe Uncontrolled Asthma. *Allergy*. 2025;80(6):1669–1676. <https://doi.org/10.1111/all.16590>.
- Poto R, Manganello G, di Salvatore A, Capitelli L, Lagnese G, Messuri C et al. Effectiveness of tezepelumab in severe asthma: A multicenter real-world study. *Eur J Intern Med*. 2025;106528. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106528>.
- Jiménez-Gómez M, Díaz-Campos RM, Gimeno-Díaz-De-Atauri Á, Fernández-Rodríguez C, Fernández-Crespo J, García-Moguel I. Early response to Tezepelumab in type-2 severe asthma patients non-responders to other biological treatments: a real-life study. *J Asthma*. 2024;61(10):1347–1350. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2349605>.



**Вклад авторов:**

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков

Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков

Написание текста – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков

Сбор и обработка материала – Н.А. Эсаулова, А.Ю. Петухова

Обзор литературы – В.В. Наумова, Н.А. Эсаулова, А.Ю. Петухова

Анализ материала – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков

Статистическая обработка – В.В. Наумова

Редактирование – Е.К. Бельтюков

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Эсаулова, А.Ю. Петухова, Е.К. Бельтюков

**Contribution of authors:**

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

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

Text development – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov

Collection and processing of material – Natalia A. Esaulova, Anna Yu. Petukhova

Literature review – Veronika V. Naumova, Natalia A. Esaulova, Anna Yu. Petukhova

Material analysis – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov

Statistical processing – Veronika V. Naumova

Editing – Evgeny K. Beltyukov

Approval of the final version of the article – Natalia A. Esaulova, Anna Yu. Petukhova, Evgeny K. Beltyukov

**Информация об авторах:**

**Наумова Вероника Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; nika.naumova@gmail.com

**Эсаулова Наталья Александровна**, к.м.н., заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза, Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50; esanat1@yandex.ru

**Петухова Анна Юрьевна**, к.м.н., заведующая амбулаторным консультативным отделением аллергологии и иммунологии, Центральная городская клиническая больница №6; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34; anna-petuhova@mail.ru

**Бельтюков Евгений Кронидович**, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; asthma@mail.ru

**Information about the authors:**

**Veronika V. Naumova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; nika.naumova@gmail.com

**Natalia A. Esaulova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Ural Research Institute for Phthisiopulmonology; 50, 22<sup>nd</sup> Party Congress St., Ekaterinburg, 620039, Russia; esanat1@yandex.ru

**Anna Yu. Petukhova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Consultation Department of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia; anna-petuhova@mail.ru

**Evgeny K. Beltyukov**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; asthma@mail.ru

# Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: оценка знаний врачей и студентов старших курсов. Итоги исследования ASCO III

Р.А. Бонцевич<sup>1,4</sup>, dr.bontseвич@gmail.com, Г.И. Завиткевич<sup>1</sup>, Г.А. Батищева<sup>5</sup>, В.А. Невзорова<sup>6</sup>, О.В. Цыганкова<sup>7,8</sup>, Г.С. Розанова<sup>1,4</sup>, Г.Г. Кетова<sup>9</sup>, И.М. Мартыненко<sup>6</sup>, И.Ф. Кроткова<sup>10</sup>, Е.Ю. Эбзеева<sup>10</sup>, Г.М. Биккинина<sup>11</sup>, Е.А. Шабанов<sup>12</sup>, Г.Г. Прозорова<sup>5</sup>, У.М. Тилекеева<sup>13</sup>, О.Г. Компаниец<sup>14</sup>, Е.Н. Бочанова<sup>15</sup>, Е.В. Лучинина<sup>16</sup>, С.Ё. Ёрмамадов<sup>1</sup>, П. Хасанзода<sup>1</sup>, М.Л. Максимов<sup>3,10,17</sup>

<sup>1</sup> Марийский государственный университет; 424000, Россия, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1

<sup>2</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>3</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36

<sup>4</sup> Пушкинский филиал Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ); 142290, Россия, Московская обл., Пушкино, проспект Науки, д. 3

<sup>5</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

<sup>6</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

<sup>7</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

<sup>8</sup> Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

<sup>9</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

<sup>10</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>11</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

<sup>12</sup> Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

<sup>13</sup> Кыргызская государственная медицинская академия; 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92

<sup>14</sup> Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

<sup>15</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>16</sup> Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

<sup>17</sup> 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. Глобальная распространенность ХОБЛ оценивается в 10,3%, в России насчитывается более 4 млн пациентов с ХОБЛ, при этом 40% из них нуждаются в госпитализации и 14% – в повторной. Подобная статистика подчеркивает важность ХОБЛ.

**Цель.** Определение уровня знаний врачей и студентов старших курсов медицинских вузов в вопросах фармакотерапии ХОБЛ.

**Материалы и методы.** В данной статье представлен анализ данных по оценке знаний и предпочтений специалистов и студентов старших курсов в вопросах фармакотерапии ХОБЛ, полученных в ходе многоцентрового исследования ASCO III в 2019–2023 гг.

**Результаты.** Проведен анализ 420 анкет врачей из 11 регионов и 372 анкет студентов из 7 вузов. Средний уровень правильности ответов на вопросы (СПО) у врачей составил 56,1%, у студентов – 41,6% ( $p < 0,001$ ). Лучшие результаты респонденты показали в вопросе о комбинации препаратов в едином доставочном устройстве. Худшие результаты получены в вопросах о выборе базисной терапии при выраженной симптоматике ХОБЛ и вопросах об оптимальном выборе антибактериальных препаратов при обострении заболевания. При корреляционном анализе взаимосвязи «СПО – стаж работы» у врачей выявлена обратная слабая связь уровня знаний специалистов со стажем.

**Выводы.** Выявлен достаточно низкий уровень знаний как врачей, так и студентов в области фармакотерапии ХОБЛ. По большинству вопросов уровень знаний врачей оказался значительно лучше такового у студентов. По мнению авторов, существует потребность в продолжении оценки знаний в реальной практике, оптимизации основных и дополнительных образовательных мероприятий в данном направлении.

**Ключевые слова:** образовательная фармакоэпидемиология, анкетирование, срез знаний, пульмонология, фармакотерапия, лекарственные ошибки, безопасность фармакотерапии

**Для цитирования:** Бонцевич РА, Завиткевич ГИ, Батищева ГА, Невзорова ВА, Цыганкова ОВ, Розанова ГС, Кетова ГГ, Мартыненко ИМ, Кроткова ИФ, Эбзеева ЕЮ, Биккинина ГМ, Шабанов ЕА, Прозорова ГГ, Тилекеева УМ, Компаниец ОГ, Бочанова ЕН, Лучинина ЕВ, Ёрмамадов СЁ, Хасанзода П, Максимов МЛ. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: оценка знаний врачей и студентов старших курсов. Итоги исследования ASCO III. *Медицинский совет.* 2025;19(20):50–62. <https://doi.org/10.21518/ms2025-506>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: Assessment of knowledge of doctors and senior students. Results of the ASCO III study

Roman A. Bontsevich<sup>1,4</sup>, dr.bontsevich@gmail.com, Georgy I. Zavitkevich<sup>1</sup>, Galina A. Batishcheva<sup>5</sup>, Vera A. Nevzorova<sup>6</sup>, Oksana V. Tsygankova<sup>7,8</sup>, Galina S. Rozanova<sup>1,4</sup>, Galina G. Ketova<sup>9</sup>, Irina M. Martynenko<sup>6</sup>, Irina F. Krotkova<sup>10</sup>, Elizaveta Yu. Ebzeeva<sup>10</sup>, Guzel M. Bikkinina<sup>11</sup>, Evgeniy A. Shabanov<sup>12</sup>, Galina G. Prozorova<sup>5</sup>, Ulankul M. Tilekeeva<sup>13</sup>, Olga G. Kompaniets<sup>14</sup>, Elena N. Bochanova<sup>15</sup>, Elena V. Luchinina<sup>16</sup>, Samson Yo. Yormamadov<sup>1</sup>, Parviz Hasanzoda<sup>1</sup>, Maxim L. Maximov<sup>3,10,17</sup>

<sup>1</sup> Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, 424000, Russia

<sup>2</sup> Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

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

<sup>4</sup> Pushchino Branch of the Russian Biotechnology University (BIOTECH University); 3, Nauki Ave., Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

<sup>5</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

<sup>6</sup> Pacific State Medical University; 2, Ostriakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

<sup>7</sup> Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>8</sup> Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

<sup>9</sup> South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

<sup>10</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>11</sup> Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia

<sup>12</sup> Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305004, Russia

<sup>13</sup> Kyrgyz State Medical Academy; 92, Akhunbaev St., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic

<sup>14</sup> Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

<sup>15</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznaya St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>16</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia

<sup>17</sup> 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 mortality worldwide. The global prevalence of COPD is estimated at 10.3%. In Russia, there are more than 4 million patients with COPD, with 40% requiring hospitalization and 14% needing rehospitalization. Such statistics highlight the significance of COPD.

**Aim.** To assess the level of knowledge among physicians and senior medical students regarding COPD pharmacotherapy.

**Materials and methods.** This article presents an analysis of data on the knowledge assessment and preferences of specialists and senior medical students regarding COPD pharmacotherapy, obtained during the multicenter ASCO III study conducted between 2019 and 2023.

**Results.** A total of 420 physician questionnaires from 11 regions and 372 student questionnaires from 7 medical universities were analyzed. The average level of correct answers (LCA) was 56.1% among physicians and 41.6% among students ( $p < 0.001$ ). Respondents demonstrated the best results in questions related to the combination of drugs in a single delivery device. The poorest results were observed in questions regarding the choice of baseline therapy for severe COPD symptoms and the optimal selection of antibacterial agents during disease exacerbations. Correlation analysis of the relationship between "LCA" and "Years of Experience" among physicians revealed a weak inverse correlation between specialists' knowledge level and their work experience.

**Conclusions.** A relatively low level of knowledge in COPD pharmacotherapy was identified among both physicians and students. Physicians demonstrated significantly better knowledge than students in most areas. According to the authors, there is a need for continued assessment of knowledge in real-world practice and the optimization of both core and supplementary educational activities in this field.

**Keywords:** educational pharmacoepidemiology, questionnaire, knowledge cross-section, pulmonology, pharmacotherapy, medication errors, safety of pharmacotherapy

**For citation:** Bontsevich RA, Zavitkevich GI, Batishcheva GA, Nevzorova VA, Tsygankova OV, Rozanova GS, Ketova GG, Martynenko IM, Krotkova IF, Ebzeeva EYu, Bikkinina GuM, Shabanov EA, Prozorova GG, Tilekeeva UM, Kompaniets OG, Bochanova EN, Luchinina EV, Yormamadov SYo, Hasanzoda P, Maximov ML. Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: Assessment of knowledge of doctors and senior students. Results of the ASCO III study. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):50–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-506>.

**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 [1]. ХОБЛ традиционно является одной из ведущих причин смертности в мире по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В 2021 г. от этого заболевания умерло 3,5 млн человек, что составляет примерно 5% от общего числа смертей<sup>1</sup>, однако его распространенность зачастую остается недооцененной по причине недостаточного уровня диагностики, в результате чего многие пациенты не знают о наличии у них ХОБЛ. Основываясь на результатах исследования Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) и других данных, эксперты GOLD оценивают глобальную распространенность ХОБЛ в 10,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 8,2–12,8%) и прогнозируют около 600 млн пациентов к 2050 г. [1, 2]. Высокая распространенность заболевания приводит к значительному экономическому бремени, преимущественно связанному с обострениями ХОБЛ [1].

В России насчитывается более 4 млн пациентов с ХОБЛ по данным ВОЗ<sup>2</sup>, при этом 40% из них нуждаются в госпитализации и 14% – в повторной. На каждого пациента приходится примерно 2,5 визита, связанного с обострениями средней тяжести, к пульмонологу в год. Таким образом, прямые расходы на медицинскую помощь составляют 82 млрд руб. ежегодно. Инвалидизация пациентов с ХОБЛ составляет 36%, на что расходуется еще 6 млрд руб. [3]. В итоге затраты на пациентов с ХОБЛ достигают 88 млрд руб. в год, что составляет 7,8% от бюджета, выделенного по статье «Здравоохранение», и 0,1% валового внутреннего продукта<sup>3</sup>.

Таким образом, статистика подчеркивает важность ХОБЛ: это заболевание не только медицинская, но и социально-экономическая проблема, однако успешная терапия и профилактика обострений способны снизить показатели смертности, инвалидизации и экономического бремени. Для этого медицинским специалистам необходимо владеть принципами современной фармакотерапии и тактикой назначения лекарственных средств.

**Цель** исследования – определение уровня базовых знаний врачей терапевтического профиля и студентов старших курсов медицинских вузов в вопросах фармакотерапии ХОБЛ.

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Режим доступа: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).

<sup>2</sup> Всемирная организация здравоохранения. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Режим доступа: [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa\\_404-2511-number-of-cases-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease/#id=19390](https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_404-2511-number-of-cases-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease/#id=19390).

<sup>3</sup> Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов» от 27.11.2023 №540-ФЗ (последняя редакция). Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_462891](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_462891).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является третьим этапом мультицентрового исследования The assessment of physicians' (medical students' and doctors') knowledge in the field of COPD (ASCO, 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 11 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 областей, 7,9% из Москвы, 11,3% – Приморского и 6,3% – Краснодарского краев). В параллельном исследовании участвовал 401 студент старших курсов медицинских вузов в 7 вузах 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 с использованием оригинальной анкеты, основанной на актуальных клинических рекомендациях экспертов GOLD и России [7, 8]. Анкета включала в себя 21 вопрос закрытого типа с одним или несколькими вариантами ответа. Вопросы №10–19 заключались в выборе и тактике фармакотерапии ХОБЛ. Именно они рассматриваются в данной работе.

Вопрос №10 анкеты (по тексту статьи далее – 1-й вопрос): какое доставочное устройство следует рекомендовать пациенту с плохой координацией и низкой скоростью вдоха (<30 л/мин)?

Вопрос №11 анкеты (по тексту статьи далее – 2-й вопрос): комбинация какого(их) препарата(ов) с длительно действующими β2-агонистами (ДДБА) в одном доставочном устройстве разработана и применяется для лечения ХОБЛ?

Вопрос №12 анкеты (по тексту статьи далее – 3-й вопрос) заключался в выборе препаратов для базисной терапии ХОБЛ.

Вопрос №13 анкеты (по тексту статьи далее – 4-й вопрос): какой препарат не рекомендуется большинству пациентов к назначению в качестве стартовой базовой терапии ХОБЛ?

Вопрос №14 анкеты (по тексту статьи далее – 5-й вопрос) состоял в выборе препаратов при выраженной симптоматике заболевания и низком риске обострений.

Вопрос №15 анкеты (по тексту статьи далее – 6-й вопрос) касался терапии при выраженной симптоматике и высоком риске обострений.

Вопрос №16 анкеты (по тексту статьи далее – 7-й вопрос) заключался в выборе препаратов для терапии обострения ХОБЛ средней тяжести.



Вопрос №17 анкеты (по тексту статьи далее – 8-й вопрос) предлагал выбрать препарат для предотвращения повторных обострений, если у пациента наблюдалась эозинофилия крови > 300 клеток/мкл или имелась бронхиальная астма в анамнезе.

Вопрос №18 анкеты (по тексту статьи далее – 9-й вопрос) состоял в выборе антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ нетяжелого течения и без факторов риска.

Вопрос №19 анкеты (по тексту статьи далее – 10-й вопрос) заключался в выборе антибактериальных препаратов при тяжелом обострении ХОБЛ или при наличии факторов риска.

За выбор правильного варианта ответа респонденту начислялся 1 балл, при указании верного и ошибочного вариантов одновременно ответ считался неполным и оценивался в 0,25–0,75 балла, при выборе неверного ответа респондент получал 0 баллов. Был введен показатель «Средний уровень правильности ответа на вопрос» (СПО) – среднее значение суммы верных, частично верных и неверных ответов.

Применялись методы описательной статистики, оценка на нормальность распределения методом Колмогорова – Смирнова, сравнение выборок и вопросов с помощью критериев U-Манна – Уитни (U) и Краскала – Уоллиса (H), корреляция Спирмена (ρ), модель ANOVA, построение регрессионных уравнений и диаграммы рассеяния, медианный критерий для независимых выборок с указанием межквартильного диапазона [Q1; Q3]. Вся информация, полученная в ходе анкетирования, была внесена в электронную базу данных и обработана с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2019, статистические данные были дополнительно обработаны с помощью приложения IBM SPSS Statistics 27. Статистическая значимость различий фиксировалась при уровне двустороннего  $p < 0,05$ .

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

СПО врачей по всей анкете ( $n = 478$ ) составил 63,3% (от 51,3 до 81,8% по центрам), определены медиана (Me) и межквартильный диапазон: Me = 64,2% [47,9%; 78,9%]. При этом различия в ответах на отдельные вопросы составили от 31,5 до 94,2% в среднем по всему исследованию и от 5,2 до 100% по разным вопросам в разных центрах. Полностью заполненных анкет по всему исследованию получено 403 (84,3%), СПО по ним составил 65%, Me СПО = 66,6% [50,6%; 80,2%]. СПО студентов по всей анкете ( $N = 401$ ) составил 53,3% (от 33,9 до 66,5% по центрам), Me СПО = 53,7% [38,6%; 67,4%], различия в ответах на отдельные вопросы составили от 23,7 до 92% в среднем по всему исследованию и от 0 до 100% по разным вопросам в разных центрах. Полностью заполненных анкет по всему исследованию среди студентов получено 345 (86%), СПО по ним составил 54,1%, Me СПО = 55,3% [39,4%; 68,4%].

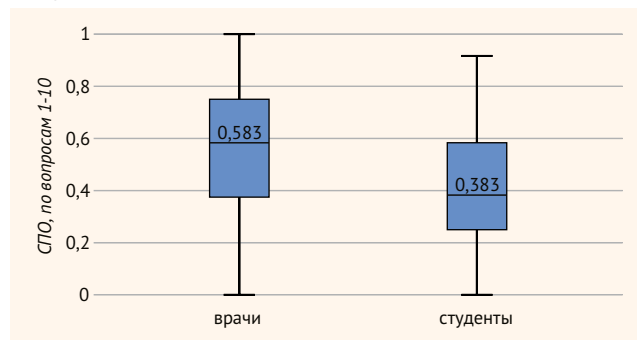
По разделу «Этиопатогенез» (вопросы №1–9) полностью заполненных анкет врачей было получено 444, СПО = 73,5% (95% доверительный интервал (ДИ): 71,7–75,3%), Me СПО = 78% [58%; 89%]. Полностью заполненных анкет студентов – 345, СПО = 68,1% (95% ДИ: 65,8–70,4%), Me СПО = 67,0% [56,0%; 89,0%]. Более подробно результаты анализа этого раздела анкеты ASCO-III представлены в профильном издании [9].

В ходе анкетирования полностью заполненных анкет по разделу «Фармакотерапия» было получено: врачей – 420 (87,9%), СПО по ним составил 56,1% (95% ДИ: 53,8–58,3%); студентов – 372 (92,8%), СПО составил 41,6% (95% ДИ: 39,5–43,8%). Распределение отличное от нормального, Me СПО врачей 58,3% [37,5%; 75%], Me СПО студентов 38,3% [25%; 58,3%]. Данные представлены на *рис. 1*. Сравнение СПО врачей и студентов по всей анкете и разделам «Этиопатогенез» и «Фармакотерапия» представлено на *рис. 2*.

Между совокупностью врачей и студентов по уровням СПО выявлены значимые отличия ( $U = 50355,5$ ,  $p < 0,001$ , *рис. 3*). Врачи показали значимо лучшие результаты в 8 вопросах из 10, различия по отдельным вопросам будут проанализированы ниже. Сводные данные по уровням верных ответов представлены в *табл. 1*.

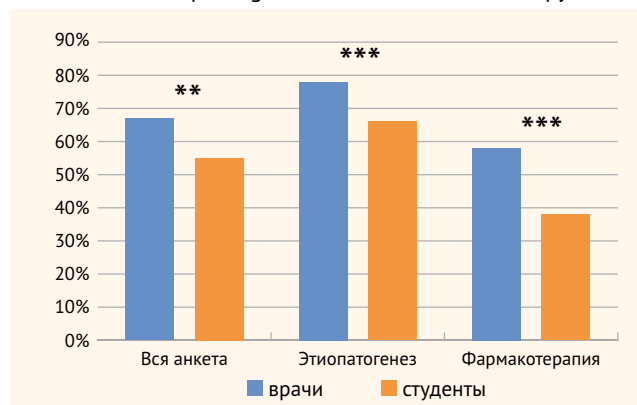
● **Рисунок 1.** Сравнение итоговых правильных ответов по вопросам 1–10

● **Figure 1.** Comparison of the final LCAs on issues 1–10



● **Рисунок 2.** Сравнение итоговых правильных ответов по полностью заполненным анкетам врачей и студентов по всему тесту и разделам «Этиопатогенез» и «Фармакотерапия»

● **Figure 2.** Comparison of LCA according to fully completed questionnaires of doctors and students for the entire test and sections “Etiopathogenesis” and “Pharmacotherapy”



\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи «СПО – стаж работы», в результате установлена статистически значимая обратная слабая корреляционная связь уровня знаний (СПО) специалистов со стажем,  $\rho = -0,128$ ,  $p = 0,011$ . Наблюдаемую зависимость можно описать уравнением:

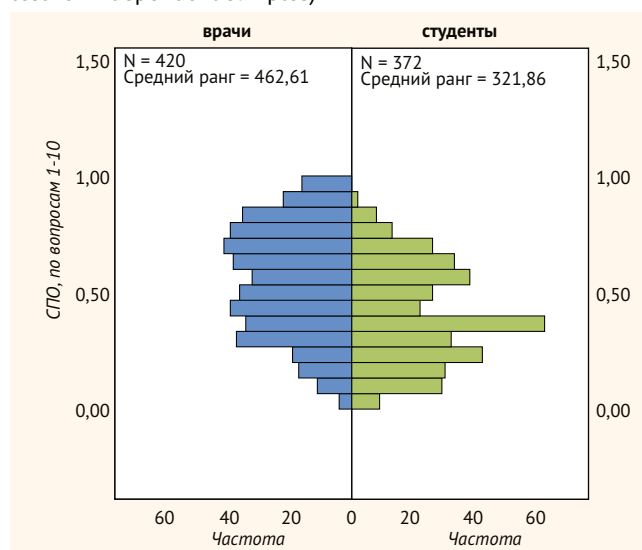
$Y_{\text{СПО}} = 0,599 - 0,002 \times X_{\text{СТАЖ}}$ , где  $Y_{\text{СПО}}$  – уровень знаний (СПО) специалиста, а  $X_{\text{СТАЖ}}$  – стаж работы.

Диаграмма рассеяния с графиком приведена на рис. 4.

Проведен сравнительный анализ ответов специалистов по вопросам раздела «Фармакотерапия», ранжированных по диапазонам стажа работы (0–1 год – 146 врачей, 2–5 лет – 60, 6–15 лет – 52, 16–30 лет – 86, 31 год и более – 53). Выявлена тенденция к общим групповым различиям, однако порог преодоления «значимости различий» не был достигнут ( $H(4) = 9,11$ ,  $p = 0,058$ ). Данные приведены на рис. 5.

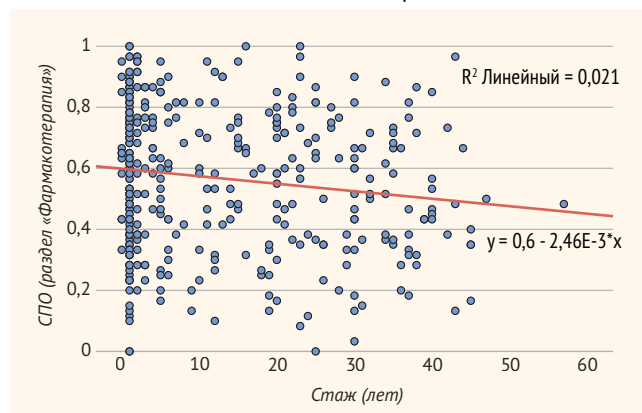
● **Рисунок 3.** Сравнение совокупности врачей и студентов в разделе «Фармакотерапия» (критерий U-Манна – Уитни для независимых выборок)

● **Figure 3.** Comparison of the population of doctors and students in the section “Pharmacotherapy” (Mann – Whitney U test for independent samples)



● **Рисунок 4.** График регрессионной функции зависимости уровня правильных ответов от врачебного стажа

● **Figure 4.** Graph of the regression function of the dependence of the level of LCA on medical experience



На 1-й вопрос о выборе доставочного устройства пациенту с плохой координацией и низкой скоростью вдоха верный ответ «респиратор или небулайзер» дали 59,8% врачей и 41,7% студентов, за счет частично правильных ответов СПО<sub>вр</sub> составил 60,5%, а СПО<sub>ст</sub> – 41,8% ( $p_{\text{вр-ст}} < 0,001$ ). Среди некорректных ответов наиболее часто встречался вариант «дозированный аэрозольный ингалятор или небулайзер» (26,0% врачей, 36,3% студентов). «Дозированный порошковый или аэрозольный ингалятор» выбрали 4,8 и 10,8%, «дозированный порошковый ингалятор или небулайзер» – 6,0 и 6,7%, затруднились ответить 3,8 и 4,6% врачей и студентов соответственно.

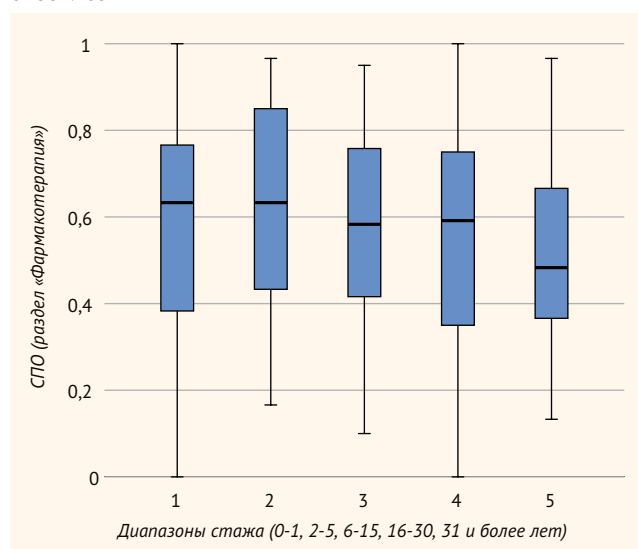
● **Таблица 1.** Итоговые данные по уровням верных ответов на вопросы 1–10

● **Table 1.** Summary data on the levels of correct answers to issues 1–10

Вопросы	Студенты		Врачи		$p_{\text{врачи - студенты}}$
	СПО общ.	$\Delta$ СПО по центрам	СПО общ.	$\Delta$ СПО по центрам	
Вопрос-1	0,418	0,076–0,708	0,605	0,421–0,842	<0,001
Вопрос-2	0,626	0,196–0,631	0,713	0,552–0,892	<0,001
Вопрос-3	0,359	0,200–0,500	0,549	0,304–0,947	<0,001
Вопрос-4	0,438	0,133–0,552	0,657	0,361–0,947	<0,001
Вопрос-5	0,325	0,108–0,367	0,530	0,288–0,947	<0,001
Вопрос-6	0,237	0,142–0,789	0,352	0,181–0,526	0,001
Вопрос-7	0,465	0,114–0,742	0,545	0,277–0,764	0,044
Вопрос-8	0,383	0,330–0,449	0,677	0,442–0,894	<0,001
Вопрос-9	0,446	0,293–0,544	0,488	0,191–0,753	0,280
Вопрос-10	0,467	0,219–0,564	0,492	0,345–0,803	0,897

● **Рисунок 5.** Сравнение групп врачей, ранжированных по диапазонам стажа

● **Figure 5.** Comparison of groups of doctors ranked by length of service



Выбор доставочного устройства при ХОБЛ важен, поскольку каждый тип ингаляторов обладает своими характеристиками: скорость аэрозольной струи, размер частиц лекарственного препарата (ЛП), минимальная требуемая скорость инспираторного потока. Соответственно, ингаляторы требуют определенной координации и силы вдоха пациента, т. к. они влияют на высвобождение ЛП из доставочного устройства. По условиям вопроса (плохая координация, низкая скорость вдоха) оптимальным является назначение респимата (soft mist inhaler (SMI) или ингалятор «мягкого тумана») либо небулайзера. Данные устройства обладают хорошей депозицией ЛП в нижних дыхательных путях, не требуют координации вдоха или создания усилия пациентом [10–12].

Во 2-м вопросе с выбором комбинации препаратов с ДДБА в одном устройстве получены однозначно верные ответы от 47,4 врачей и 32,3% студентов ( $\text{СПО}_{\text{вр}} = 71,3\%$ ,  $\text{СПО}_{\text{ст}} = 62,6\%$ ,  $p_{\text{вр-ст}} < 0,001$ ), указавших вариант «ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС), м-холинолитик». Основная ошибка респондентов заключалась в выборе лишь одного из двух верных препаратов. Так, только ИГКС выбрали 27,4 и 38,7%, а только м-холинолитик – 20,7 и 22,0% врачей и студентов соответственно. Вариант «метилксантин, ИГКС» отметили 2,1 и 4,6%, затруднились выбрать ответ 2,9 и 2,4% врачей и студентов соответственно.

Бронходилататоры длительного действия являются ведущей группой ЛП для базисной терапии ХОБЛ [1, 13]. Их подразделяют на  $\beta_2$ -агонисты и м-холинолитики или антихолинергики (ДДАХ). Если пациентам группы А (низкий риск обострений, симптомы не выражены) возможно применение 1 бронходилататора короткого или длительного действия, то для групп В (низкий риск обострений и выраженные симптомы) и Е (высокий риск обострений) рекомендована комбинация 2 различных длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), т. е., ДДБА + ДДАХ, поскольку комбинированная терапия двумя разными бронходилататорами показывает большую эффективность и меньший риск нежелательных реакций по сравнению с увеличением дозы одного препарата [1, 13–15]. При необходимости назначения комбинированной терапии эксперты GOLD рекомендуют использовать фиксированные комбинации препаратов в одном доставочном устройстве [1]. Такой способ отличается удобством для пациента, увеличивая комплаентность к лечению и снижая вероятность нарушения техники ингаляции [16]. Еще большую эффективность показывает назначение тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ в едином ингаляторе, продемонстрировавшей снижение частоты обострений до 35% [1, 17–19] и превосходство над комбинациями ДДБА в ряде исследований [20–22]. Однако назначение ИГКС пациентам с ХОБЛ рекомендуется лишь в отдельных случаях [1], подробно описанных ниже. Комбинация таких препаратов, как метилксантин и ИГКС, выбранная 2,1% врачей и 4,6% студентов, в едином ингаляторе с ДДБА не используется. Все комбинации, предлагаемые экспертами GOLD, представлены в табл. 2.

В 3-м вопросе ЛП, подходящие большинству пациентов с ХОБЛ, указали 54,8% врачей и 35,8% студентов,

выбравших «ДДАХ или комбинация ДДБА + ДДАХ» ( $\text{СПО}_{\text{вр}} = 54,9\%$ ,  $\text{СПО}_{\text{ст}} = 35,9\%$ ,  $p_{\text{вр-ст}} < 0,001$ ). Среди некорректных ответов лидировал вариант «ИГКС или комбинация ИГКС + ДДБА», выбранный 26,2% врачей и 39,0% студентов. Остальные ответы распределились следующим образом: КДБД – 10,2% врачей и 14,5% студентов, ИГКС – 5,2 и 7,5%, теофиллин – 1,9 и 1,6% врачей и студентов соответственно. Затруднились дать ответ 2,1% врачей и 1,6% старшекурсников. Поскольку основой терапии стабильного течения ХОБЛ являются бронходилататоры длительного действия, то именно они рекомендуются в качестве стартовой базисной терапии большинству пациентов. Если ранее эксперты GOLD предлагали назначение как одного ДДБД (ДДАХ или ДДБА), так и их комбинации [8], то в настоящее время предпочтение отдается именно комбинированной терапии из двух ДДБД, т. к. она более эффективна [1]. Некорректные варианты ответов на данный вопрос включали в себя следующие ЛП: КДБД, теофиллин и ИГКС. КДБД назначается только в режиме по потребности и не входит в базисную терапию; теофиллин и ИГКС назначаются только при наличии определенных показаний [1].

В 4-м вопросе предлагалось указать препараты, не рекомендованные большинству пациентов в составе базисной терапии. Корректный ответ «ИГКС» дали 65,5% врачей и 43,8% студентов ( $\text{СПО}_{\text{вр}} = 65,7\%$ ,  $\text{СПО}_{\text{ст}} = 43,8\%$ ,  $p_{\text{вр-ст}} < 0,001$ ). Наиболее частым ошибочным вариантом ответа была комбинация ДДБА и ДДАХ (17,1% врачей, 34,1% студентов). Остальные некорректные варианты встречались реже: ДДБА (6,2% врачей, 6,5% студентов),

● **Таблица 2.** Комбинации препаратов в едином ингаляторе по GOLD 2025 г.

● **Table 2.** Combinations of drugs in a single inhaler according to GOLD 2025

Комбинации короткодействующих $\beta_2$ -агонистов и антихолинергических ЛП в одном устройстве (КДБА + КДАХ)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Фенотерол/ипратропия бромид</li> <li>Сальбутамол/ипратропия бромид</li> </ul>
Комбинации длительнодействующих $\beta_2$ -агонистов и антихолинергических ЛП в одном устройстве (ДДБА + ДДАХ)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Индакатерол/гликопиррония бромид</li> <li>Вилантерол/умеклидиния бромид</li> <li>Формотерол/аклидиния бромид</li> <li>Олодатерол/тиотропия бромид</li> <li>Формотерол/гликопиррония бромид</li> </ul>
Комбинации длительнодействующих $\beta_2$ -агонистов и глюкокортикостероидов в одном устройстве (ДДБА + ИГКС)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Формотерол/будесонид</li> <li>Формотерол/мометазона фураат</li> <li>Формотерол/беклометазона дипропионат</li> <li>Салметерол/флутиказона пропионат</li> <li>Вилантерол/флутиказона фураат</li> </ul>
Тройная комбинация в одном устройстве (ДДБА + ДДАХ + ИГКС)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Флутиказона фураат/умеклидиния бромид/вилантерол</li> <li>Беклометазона дипропионат/формотерол/гликопиррония бромид</li> <li>Будесонид/формотерол/гликопирролат</li> </ul>

ДДАХ (5,0% врачей, 8,3% студентов). Затруднились ответить 6,9% врачей и 7,3% студентов. Назначение ИГКС рекомендовано при эозинофилии  $\geq 300$  клеток/мкл или наличии бронхиальной астмы в анамнезе, т. к. между уровнем эозинофилов в крови и эффективностью применения кортикостероидов выявлена прямая связь. При эозинофилах крови  $< 100$  клеток/мкл назначение ИГКС не рекомендуется ввиду малой эффективности, если эти пациенты не имеют астмы в анамнезе [1, 23].

Следующие два вопроса анкеты заключались в выборе ЛП для базисной терапии при выраженной клинической симптоматике ХОБЛ. В 5-м вопросе корректно определили тактику при выраженной симптоматике и низком риске обострений 52,9% врачей и 32,5% студентов, выбравших бронходилататоры длительного действия [1, 19].  $СПО_{вр} = 53,0\%$ ,  $СПО_{ст} = 32,5\%$  ( $p_{вр-ст} < 0,001$ ). Достаточно часто встречались некорректные ответы «ИГКС + ДДБА длительно» (23,8% врачей, 23,4% студентов) и «КДБД или их комбинация по потребности» (15,2% врачей, 28,8% студентов); значительно реже выбирались «муколитический препарат + системный ГКС» (3,6% врачей, 8,1% студентов) и «метилксантин длительно» (5,4% студентов). Затруднились дать ответ 4,5 и 3,2% врачей и студентов соответственно. В условии 5-го вопроса представлена клиническая группа В по классификации GOLD. По рекомендациям GOLD 2019 г. пациентам группы В требовалось назначить бронходилататор длительного действия, ДДБА или ДДАХ [8]. Данным рекомендациям удовлетворял только один из предложенных вариантов. Актуальные на данный момент рекомендации GOLD 2025 г. [1], как и отечественный документ [13], рекомендуют использовать комбинацию ДДБА + ДДАХ, поскольку она показала большую эффективность и безопасность по сравнению с увеличением дозы одного бронходилататора [1].

По условиям 6-го вопроса (выраженная симптоматика, высокий риск обострений) также рекомендуется выбор ДДБД («ДДАХ или ДДАХ + ДДБА») для стартовой терапии ХОБЛ согласно GOLD 2019 г. [8]. Такой вариант ответа указали 34,8% врачей и 23,7% студентов ( $СПО_{вр} = 35,2\%$ ,  $СПО_{ст} = 23,7\%$ ,  $p_{вр-ст} = 0,001$ ). Наиболее часто в структуре ответов встречался некорректный вариант «ИГКС + ДДБА» (42,1% врачей и 31,7% студентов). Часть респондентов также отмечали ошибочные варианты «ИГКС + КДБД по потребности» (12,6% врачей, 20,4% студентов), «ингибитор ФДЭ-4 + метилксантин длительно» (1,9% врачей, 13,2% студентов) и «муколитический препарат + системный ГКС» (5,0 и 7,3%). Затруднились ответить 5,0% врачей и 3,8% студентов. Пациенты с выраженной симптоматикой и высоким риском обострений по классификации GOLD 2019 г. относились к группе Д, выраженность симптомов оценивается с помощью шкал mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и CAT (COPD Assessment Test). Таким пациентам рекомендовалось назначение ДДАХ или комбинации ДДАХ + ДДБА при крайне выраженной симптоматике по шкале CAT ( $CAT > 20$ ). Комбинация ИГКС + ДДБА, ставшая самым частым некорректным ответом, была показана к назначению лишь при выраженной эозинофилии ( $> 300$  клеток/мкл) [8].

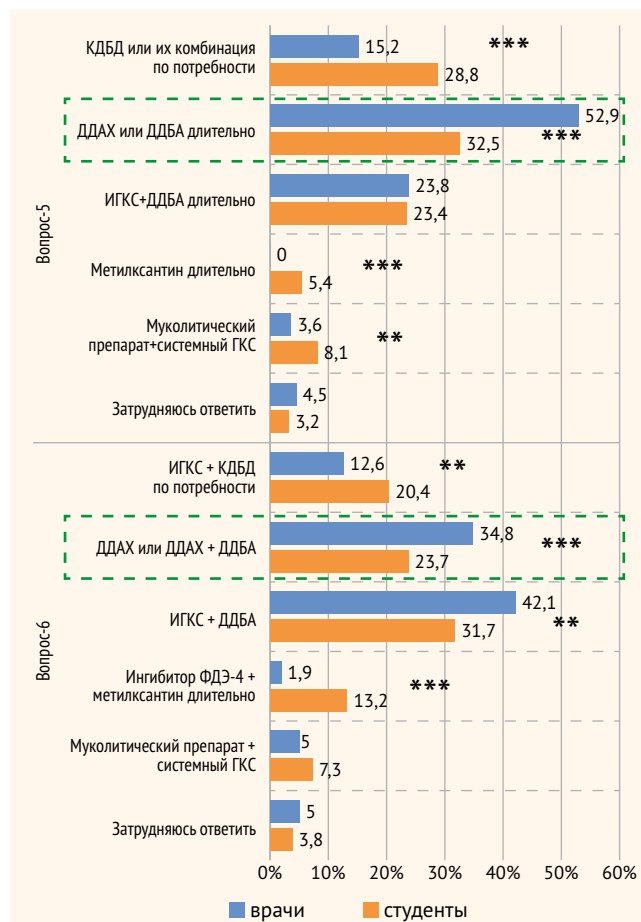
В настоящее время пациенты с выраженной симптоматикой и высоким риском обострений включаются в группу Е, объединяющую всех пациентов с высокой частотой обострений (2 и более умеренных обострения или 1 и более обострение с госпитализацией за последний год). Базисная стратегия терапии пациентов группы Е предполагает стартовое назначение комбинации ДДБА + ДДАХ или ДДБА + ДДАХ + ИГКС (при показаниях), комбинация ДДБА + ИГКС не рекомендуется, хотя и существует в формате единого ингалятора. КДБД, ингибитор ФДЭ-4 и системный ГКС по-прежнему не относятся к базисной терапии ХОБЛ и используются по потребности или по показаниям [1, 17, 24, 25].

Частота выбора всех вариантов ответа в 5–6-м вопросах анкеты представлена на рис. 6.

7–10-й вопросы анкеты касались терапии и профилактики обострений ХОБЛ. Эксперты GOLD в 2019 г. определяли обострение как острое ухудшение респираторных симптомов, которое требует дополнительной терапии [8]. В настоящее время это определение несколько изменилось и теперь понимается как явление, характеризующееся одышкой и/или кашлем и выделением мокроты, которые усиливаются в течение  $< 14$  дней [1]. В среднем

● **Рисунок 6.** Частота выбора каждого варианта ответа врачами и студентами в 5–6-м вопросах

● **Figure 6.** The frequency of choice of each answer option by doctors and students in 5–6 issues



Зеленой рамкой выделены верные ответы.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$



у пациента с ХОБЛ за год наблюдается 1,5 обострения, и их тяжесть варьирует от незначительного ухудшения качества жизни до фатальных событий, при этом значительная часть обострений остается незарегистрированными, потому что пациенты не обращаются к врачу [26]. Обострения значимы для прогрессирования заболевания и ухудшения качества жизни пациента, поэтому вопрос их профилактики и терапии занимает важное место в стратегии лечения ХОБЛ [1, 27].

В 7-м вопросе корректную комбинацию «КДБД + антимикробный препарат и/или системный ГКС» для терапии обострения ХОБЛ средней степени тяжести отметили 54,5% врачей и 46,5% студентов ( $СПО_{вр} = 54,5\%$ ,  $СПО_{ст} = 46,5\%$ ,  $p_{вр-ст} = 0,044$ ). Основной ошибочный ответ «β2-агонист + метилксантин + антимикробный препарат + системный ГКС» был выбран обеими группами респондентов практически в равных пропорциях (31,2% врачей и 31,5% студентов). Некорректную комбинацию метилксантина с системным ГКС и муколитиком выбрали 6,0% врачей и 12,9% студентов; комбинацию кальция глюконата с аминофиллином (эуфиллином) и системным ГКС – 3,6 и 5,4% врачей и студентов соответственно. Затруднились выбрать конкретный вариант ответа 4,8% врачей и 3,8% старшекурсников.

Обострение ХОБЛ средней тяжести характеризуется необходимостью в консультации врача и изменении состава/объема терапии. Эксперты GOLD в 2025 г. рекомендуют для медикаментозной терапии в таком случае назначать КДБД и системные ГКС, а также антибиотики по показаниям [1]. Применение системных ГКС позволяет сократить время выздоровления, улучшить функцию легких и профилировать прогрессирование бронхообструкции. Рекомендуется назначение системных ГКС с суточной дозой, эквивалентной 40 мг преднизолона, на срок не более 5 дней, т. к. более длительный курс ГКС связан с возрастанием риска нежелательных реакций, вызванных их системным действием [1, 13, 25, 28].

Для установления бактериальной этиологии обострения и назначения антибактериальной терапии текущая стратегия GOLD рекомендует применение т. н. критериев Anthonisen: усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. Данные критерии свидетельствуют о большей вероятности именно бактериальной флоры в качестве триггера обострения ХОБЛ. Применение антибиотиков оправданно при 2 критериях из 3, если одним из них является увеличение гнойности мокроты, или при необходимости проведения искусственной вентиляции легких [1].

Метилксантины обладают бронходилатирующим и противовоспалительным эффектом, однако значительно уступают в этом препаратам первой линии терапии ХОБЛ и не рекомендуются по причине высокого риска побочных эффектов [1]. При этом их эффективность относительно снижения частоты обострений, улучшения качества жизни и функции легких подвергается сомнениям и не была подтверждена в ряде исследований [29, 30]. Муколитики (представители эрдостеина, карбоцистеина, N-ацетилцистеина, амброксол), также встречающиеся в вариантах

ответа, могут рассматриваться в качестве средств для профилактики обострений. Они способствуют удалению мокроты, обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием, могут уменьшить частоту обострений и улучшить качество жизни, однако их эффективность в терапии ХОБЛ недостаточно изучена и требует проведения дальнейших исследований. В целом их можно рекомендовать в качестве замены ИГКС при противопоказаниях к кортикостероидам, однако не в качестве базовых средств для терапии обострений ХОБЛ [23].

По условиям 8-го вопроса (эозинофилия  $\geq 300$  кл/мкл или бронхиальная астма в анамнезе) рекомендованным препаратом для предотвращения повторных обострений являются ИГКС [1], выбранные 66,4% врачей и 37,6% студентов ( $СПО_{вр} = 67,7\%$ ,  $СПО_{ст} = 38,3\%$ ,  $p_{вр-ст} < 0,001$ ). Наиболее частой ошибкой стал выбор антигистаминных препаратов (16,7% врачей и 21,0% студентов). Реже встречались: оральные ГКС – 8,3 и 18,8%, теофиллин – 4,3 и 15,1%, кальция глюконат – 1,0 и 3,5% врачей и студентов соответственно. Затруднились ответить 3,6% врачей и 4,8% студентов.

По условиям 9-го вопроса (нетяжелое обострение ХОБЛ без факторов риска) корректным было назначение одного из следующих препаратов: амоксициллина, макролида, орального цефалоспорины 3-го поколения. Указали все верные варианты ответа только 15,0% врачей и 8,3% студентов, однако за счет частично верных ответов  $СПО_{вр}$  достиг значения 48,8%: амоксициллин был выбран в 43,1% случаев, макролиды – 38,1%, оральные цефалоспорины 3-го поколения – 25,2%. Некорректные варианты выбирались в таком соотношении: амоксициллин/клавуланат – 38,8%, респираторные фторхинолоны – 22,1%, затруднились ответить 0,7%.

$СПО_{ст}$  достиг 44,6%: амоксициллин выбирался в 46,2% случаев, макролиды – 29,6%, оральные цефалоспорины 3-го поколения – 37,1%. Комбинацию амоксициллин/клавуланат указали 53,2% студентов, респираторные фторхинолоны – 19,1%, затруднились выбрать конкретный вариант – 3,0%. Значимых различий между врачами и студентами в данном вопросе обнаружено не было ( $p_{вр-ст} = 0,280$ ).

Факторами риска обострений ХОБЛ считаются возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ( $\geq 2$  в год). Российские руководства рекомендуют начинать в таких случаях антибиотикотерапию с амоксициллина, макролидов и цефалоспоринов 3-го поколения и использовать пероральные формы препаратов [7, 13]. Руководство GOLD рекомендует учитывать резистентность бактерий, характерную для определенного региона, и в качестве стартовой эмпирической терапии предлагает следующие варианты: комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты, макролиды, тетрациклины, фторхинолоны. Уточнения относительно тяжести обострений при этом не приводится [1].

В 10-м вопросе рациональный выбор антибактериальной терапии при тяжелом обострении ХОБЛ или при наличии факторов риска заключался в назначении амоксициллина/клавуланата или респираторных

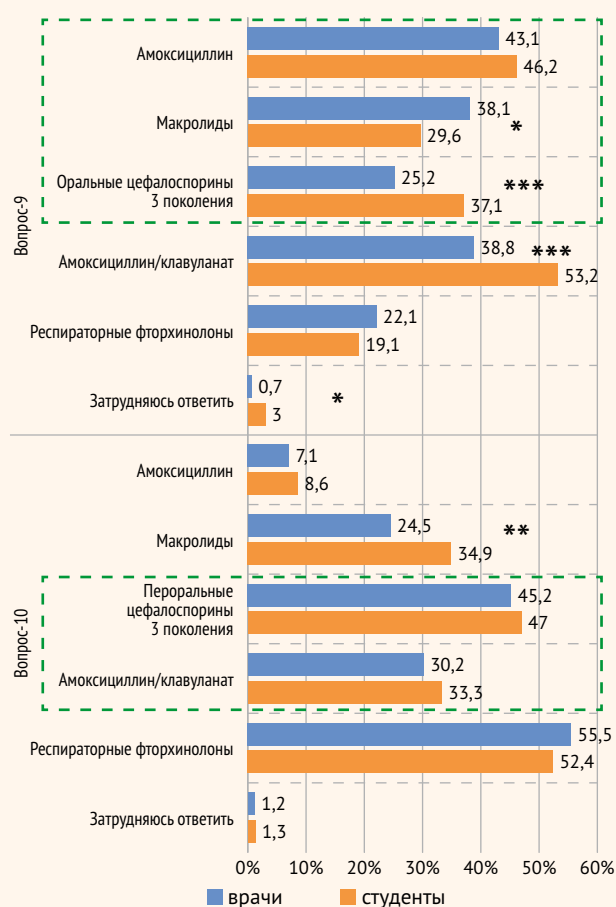
фторхинолонов [7, 13], чему полностью соответствовали анкеты 20,2% врачей и 13,2% студентов. СПО<sub>вр</sub> = 49,2%: амоксициллин/клавуланат врачи выбирали в 30,2% случаев, респираторные фторхинолоны – в 55,2%; среди некорректных вариантов ответа лидировали парентеральные цефалоспорины 3-го поколения (45,2% анкет). Макролиды были выбраны врачами в 24,5% случаев, амоксициллин – в 7,1%, затруднились дать ответ 1,2% специалистов.

СПО<sub>ст</sub> достиг 46,7%: амоксициллин/клавуланат старшекурсники выбрали в 33,3% случаев, респираторные фторхинолоны – в 52,4%. Также выбирали некорректные варианты: парентеральные цефалоспорины 3-го поколения (47,0%), макролиды (34,9%), амоксициллин (8,6%), затруднились ответить 1,3% студентов. Значимых различий между группами респондентов не обнаружено ( $p_{\text{вр-ст}} = 0,897$ ).

При тяжелом обострении ХОБЛ или при наличии факторов риска (возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, обострения  $\geq 2$  в год) рекомендуется не только назначение ингибиторозащищенных пенициллинов или респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин), но и проведение посева мокроты на грамотрицательные бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa* [13].

● **Рисунок 7.** Частота выбора каждого варианта ответа врачами и студентами в 9–10-м вопросах

● **Figure 7.** The frequency of choice of each answer option by doctors and students in 9–10 issues



Зеленой рамкой выделены верные ответы.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Частота выбора каждого варианта ответа врачами и студентами в 9–10-м вопросах анкеты представлена на рис. 7.

Было установлено, что уровень знаний врачей в вопросах фармакотерапии ХОБЛ является относительно удовлетворительным (СПО  $> 50\%$ ), однако в 3 вопросах из 10 уровень знаний врачей оказался неудовлетворительным (СПО  $< 50\%$ ). Наибольшее затруднение вызвали вопросы о базисной терапии при выраженной симптоматике ХОБЛ и высоким риске обострений (№6, СПО = 35,2%) и об антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ нетяжелого течения без факторов риска (№9, СПО = 48,8%), а также при тяжелом обострении и наличии факторов риска (№10, СПО = 49,2%). Наилучшие результаты врачи продемонстрировали в вопросах о комбинации препаратов с ДДБА (№2, СПО = 71,3%) и показаниях к применению ИГКС (№4, СПО = 65,7%; №8, СПО = 67,7%). В ходе анализа взаимосвязи «СПО – стаж работы» у врачей установлена статистически значимая обратная корреляционная связь.

Уровень знаний студентов оказался неудовлетворительным (СПО  $< 50\%$  в 9 вопросах из 10). Самый низкий СПО зафиксирован в вопросах о препаратах для базовой терапии ХОБЛ (№3, СПО = 35,9%) и при выраженной симптоматике и низком риске обострений (№5, СПО = 32,5%), а также в вопросе №6 (СПО = 23,7%), совпадая с результатами врачей. СПО студентов превышал 50% только в вопросе о комбинации препаратов с ДДБА (№2, СПО = 62,6%). При этом в вопросе о показаниях к назначению ИГКС наблюдался относительно высокий уровень знаний врачей и очень низкий уровень знаний студентов (№8, 67,7% vs 38,3%).


Следует заметить, что результат анкетирования врачей оставляет желать лучшего (СПО по всей анкете 63,3%, по разделу «Фармакотерапия» – 56,1%) не только по данным 3-го этапа проекта ASCO. Схожие результаты были получены и в ряде других исследований. Так, в канадском исследовании (1 центр,  $n = 74$ , средний возраст 70 лет) только 27% пациентов, госпитализированных с тяжелым обострением ХОБЛ, получили рекомендуемую оптимизацию терапии при выписке [31]; в корейском исследовании (54 центра,  $n = 3\,477$ , средний возраст  $68,4 \pm 8,0$  лет) у пациентов наблюдалось следующее соответствие терапии ХОБЛ руководствам и рекомендациям: корейские рекомендации 2018 г. – 56,9%, GOLD 2019 г. – 31,3%, GOLD 2023 г. – 28,0% [32]; российское исследование выявило многочисленные несоответствия назначений клиническим рекомендациям у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ: отсутствие базисной терапии, нарушения в назначении антибактериальной терапии при обострении, глюкокортикостероидов при обострении и на амбулаторном этапе, а ингаляционная терапия на амбулаторном этапе менее чем в 50% случаев соответствовала актуальным рекомендациям [33].

В связи с такими результатами имеет смысл не только проведение исследований по оценке уровня знаний и компетенций медицинских специалистов, но и их активное вовлечение в программы непрерывного медицинского образования (НМО) с изучением качественных

образовательных программ с целью повышения их уровня знаний и эффективности проводимой терапии. Подобные программы НМО способны существенно повысить данные показатели. Так, анализ результатов анкетирования в ходе курсов повышения квалификации показал повышение СПО врачей ( $n = 37$ ) на 25,0% по теме ХОБЛ (критерий Вилкоксона 623,53,  $p < 0,001$ ), а также по бронхиальной астме и антимикробной терапии [34, 35].

## ВЫВОДЫ

Анализ результатов исследования ASCO III выявил недостаточный уровень знаний как у студентов, так и у врачей по фармакотерапии ХОБЛ. Уровень знаний врачей статистически значимо превышает уровень знаний студентов (различия между группами респондентов значимы

в 8 вопросах из 10), такая же тенденция наблюдалась при сравнении СПО как по всему тесту, так и по разделу «Этиопатогенез». Отмечена тенденция к снижению уровня знаний у врачей с увеличением стажа работы. Значительные затруднения специалистов выявлены в вопросах по обострениям ХОБЛ, несмотря на их высокую медицинскую и социально-экономическую значимость в терапии заболевания. Полученные результаты, по мнению авторов, указывают на необходимость в дальнейшем мониторинге уровня знаний медицинских специалистов в реальной клинической практике, регулярного обновления знаний и оптимизации основных и дополнительных образовательных мероприятий в данном направлении. 

Поступила / Received 30.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

## Список литературы / References

- Venkatesan P. GOLD COPD report: 2025 update. *Lancet Respir Med*. 2025;13(1):e7–e8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00413-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00413-2).
- 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>.
- Маливин АГ, Дзанаева АВ, Авксентьева МВ, Бабак СЛ. Медико-экономический анализ последствий расширения программы лекарственного обеспечения больных хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;3(3):53–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ujzdtj>.
- Maliavin AG, Dzanaeva AV, Avxentyeva MV, Babak SL. Medical and economic analysis of the consequences of expanding the drug supply program for patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2019;3(3):53–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ujzdtj>.
- 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):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. *Farimateka*. 2018;8(72):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.72-78>.
- Бонцевич РА, Шершнева АС, Вовк ЯР, Филиниченко 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, Shershneva 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>.
- Бонцевич РА, Завиткевич ГИ, Батищева ГА, Невзорова ВА, Цыганкова ОВ, Кетова ГГ и др. 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>.
- Bontsevich RA, Zavitkevich GI, Batisheva GA, Nevzorova VA, Tsygankova OV, Ketova GG et al. 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>.
- Ватутин НТ, Смирнова АС, Тарадин ГГ. Современные устройства доставки лекарственных веществ в дыхательные пути при лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2015;25(4):477–482. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-477-482>.
- Vatutin NT, Smirnova AS, Taradin GG. Modern inhalation drug delivery devices for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2015;25(4):477–482. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-477-482>.
- Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med*. 1996;90(2):69–77. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(96\)90201-2](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(96)90201-2).
- González-Torralba F, Balóira A, Abad A, Fuster A, García-Rivero JL, García-Sidro P et al. FIDEP-OC: Consensus on Inspiratory Flow and Lung Deposition as Key Decision Factors in COPD Inhaled Therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1005–1015. <https://doi.org/10.2147/COPD.S360938>.
- Авдеев СН, Айсанов ЗР, Ардашева ТВ, Белевский АС, Бухтияров ИВ, Демко ИВ и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: <https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>.
- Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;57:101802. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101802>.
- Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD008989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008989.pub3>.
- Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ*. 2011;14(4):486–496. <https://doi.org/10.3111/13696998.2011.594123>.
- Максимов МЛ, Бонцевич РА, Шикалева АА. Современные фармакотерапевтические подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких. Часть 2. Алгоритмы терапии хронической обструктивной болезни легких с позиции современных клинических рекомендаций. *Терапевт*. 2024;11(50):50–64. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2411-06>.
- Maksimov ML, Bontsevich RA, Shikaleva AA. Modern pharmacotherapeutic approaches to the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Part 2: algorithms from the standpoint of modern clinical guidelines. *Therapist*. 2024;11(50):50–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.33920/MED-12-2411-06>.
- Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, Calzetta L, Matera MG. Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:165–180. <https://doi.org/10.2147/COPD.S345263>.
- Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449oc>.
- Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X).

21. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35–48. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916046>.
22. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):553–564. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618oc>.
23. Максимов МЛ, Бонцевич РА, Шикалева АА. Современные фармакотерапевтические подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких. Часть 1: Основные и дополнительные группы лекарственных средств, применяемые в терапии ХОБЛ. *Терапевт*. 2024;(10):43–61. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2410-04>.  
Maksimov ML, Bontsevich RA, Shikaleva AA. Modern pharmacotherapy approaches to treating chronic obstructive pulmonary disease. Part 1: main and additional groups of drugs used in copd therapy. *Therapist*. 2024;(10):43–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.33920/MED-12-2410-04>.
24. Williams D. The Role of the Pharmacist in Optimizing Outcomes With Roflumilast, a PDE4 Inhibitor for the Treatment of COPD. *J Pharm Pract*. 2022;35(3):445–454. <https://doi.org/10.1177/0897190020969286>.
25. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, Davies J, Thulborn SJ, Mahdi M et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(1):67–77. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00298-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00298-9).
26. Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ*. 2014;349:g5237. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5237>.
27. Трушенко НВ, Лавгина ББ, Нуралиева ГС, Авдеев СН. Клиническая эффективность тройной комбинации будесонида/гликопиррония бромид/формотерола в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2023;17(20):10–17. <https://doi.org/10.21518/ms2023-382>.
28. Trushenko NV, Lavginova BB, Nuralieva GS, Avdeev SN. Clinical efficacy of a triple combination of budesonide/ glycopyrronium bromide/formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):10–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-382>.
29. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):48–55. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1553oc>.
30. Devereux G, Cotton S, Fielding S, McMeekin N, Barnes PJ, Briggs A et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(15):1548–1559. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14432>.
31. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, Barnes PJ, Celli B, Zhong NS et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2003338. <https://doi.org/10.1183/13993003.03338-2020>.
32. Saint-Pierre MD. Evaluating Adherence to the 2023 Canadian Thoracic Society Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pharmacotherapy Guidelines: A Hospital-Based Study. *Ther Adv Pulm Crit Care Med*. 2025;20:29768675251336660. <https://doi.org/10.1177/29768675251336660>.
33. Han SM, Kim HS, Park SY, Lee HB, Park YB, Rhee CK et al. Adherence to Pharmacological Management Guidelines for Stable Chronic Obstructive Lung Disease. *Tuberc Respir Dis*. 2025;88(2):310–321. <https://doi.org/10.4046/trd.2024.0130>.
34. Зиннатуллина АР, Хамитов РФ. Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация. *Пульмонология*. 2021;31(4):446–455. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455>.
35. Zinnatullina AR, Khamitov RF. Chronic obstructive pulmonary disease: significance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):446–455. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455>.
36. Бонцевич РА, Завиткевич ГИ, Максимов МЛ. Оценка эффективности курсов повышения квалификации врачей. *Фарматека*. 2025;32(1):282–287. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/46699>.  
Bontsevich RA, Zavitsevich GI, Maksimov ML. Evaluation of the effectiveness of advanced training courses for physicians. *Pharmateka*. 2025;32(1):282–287. (In Russ.). Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/46699>.
37. Бонцевич РА, Сандакова КИ, Воронова АЭ, Завиткевич ГИ, Максимов МЛ. Оценка динамики знаний специалистов по вопросам хронической обструктивной болезни легких в ходе прохождения цикла повышения квалификации. *Качественная клиническая практика*. 2025;(1):53–63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-53-63>.  
Bontsevich RA, Sandakova KI, Voronova AE, Zavitsevich GI, Maximov ML. Assessment of the dynamics of specialists' knowledge on chronic obstructive pulmonary disease during the professional development cycle. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2025;(1):53–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-53-63>.

### Вклад авторов:

Идея, 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, Г.С. Розанова, С.Е. Ёрмамадов, 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, П. Хасанзода, Г.С. Розанова, 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.С. Розанова, Г.А. Батищева, О.В. Цыганкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Р.А. Бонцевич

### Contribution of authors:

Idea, concept and design of the research – Roman A. Bontsevich

Concept of the article – Roman A. Bontsevich, Galina A. Batishcheva, Georgy I. Zavitsevich, 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. Zavitsevich, Roman A. Bontsevich, Galina S. Rozanova, Samson Yo. Yormamadov, 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. Zavitsevich, Parviz Hasanzoda, Galina S. Rozanova, Galina A. Batishcheva, Irina M. Martynenko

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

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

Editing – Roman A. Bontsevich, Georgy I. Zavitsevich, Galina S. Rozanova, 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, начальник Медицинского научно-образовательного центра, 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; доцент, Пушинский филиал Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ); 142290, Россия, Московская обл., Пушкино, проспект Науки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>; [bontsevich@bsuedu.ru](mailto:bontsevich@bsuedu.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](mailto: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](mailto: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](mailto: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 «Институт 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](mailto:oksana_c.nsk@mail.ru)

**Розанова Галина Сергеевна**, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Пушинский филиал Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ); 142290, Россия, Московская обл., Пушкино, проспект Науки, д. 3; специалист Медицинского научно-образовательного центра, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-1519-525X>; [rozanovags@mail.ru](mailto:rozanovags@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](mailto:galina_ketova@mail.ru)

**Мартыненко Ирина Михайловна**, к.м.н., доцент Института 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](mailto:irina.martynenko11@mail.ru)

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

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

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

**Шабанов Евгений Александрович**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней факультета последиplomного 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](mailto: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](mailto:prozorovagg@gmail.com)

**Тилекеева Улангуль Муктаровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия; 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92; [ulanul@mail.ru](mailto:ulanul@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](mailto:olga-kompaniets1@yandex.ru)

**Бочанова Елена Николаевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича, профессор 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](mailto:bochanova@list.ru)

**Лучинина Елена Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры профпатологии, гематологии и 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](mailto:ELuchinina@gmail.com)

**Ёрмамадов Самсон Ёрмамадович**, студент Медицинского института, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0003-9560-4244>; [ermamadovsamson@gmail.com](mailto:ermamadovsamson@gmail.com)

**Хасанзода Парвиз**, студент Медицинского института, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0009-6665-4799>; [mahmudof2508@gmail.com](mailto:mahmudof2508@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. Бутлерова, 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; заведующий кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>; [maksim\\_maksimov@mail.ru](mailto: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, Director of the Medical Scientific and Educational Center, Mari State University; 1, Lenin St., Yoshkar-Ola, Mari El Republic, 424000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>; [bontsevich@bsuedu.ru](mailto:bontsevich@bsuedu.ru)

**Georgy I. Zavitkevich**, Student of the Medical Institute, Research intern 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](mailto: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](mailto:bat13@mail.ru)

**Vera A. Nevzorova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostic, Pacific State Medical University; 2, Ostriakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>; [nevzorova@inbox.ru](mailto:nevzorova@inbox.ru)

**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, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>; [oksana\\_c.nsk@mail.ru](mailto:oksana_c.nsk@mail.ru)

**Galina S. Rozanova**, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Pushchino Branch of the Russian Biotechnology University (BIOTECH University); 3, Nauki Ave., Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia; Specialist of the Medical Scientific and Educational Center, Mari State University; 1, Lenin St., Yoshkar-Ola, 424000, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-1519-525X>; [rozanovags@mail.ru](mailto:rozanovags@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](mailto:galina_ketova@mail.ru)

**Irina M. Martynenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; 2, Ostriakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5181-0279>; [irina.martynenko11@mail.ru](mailto: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](mailto: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](mailto:veta-veta67@mail.ru)

**Guzel M. Bikkinina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, The Department of Pharmacology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0116-5128>; [bikkinina.ru@mail.ru](mailto:bikkinina.ru@mail.ru)

**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, 350041, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2460-6467>; [dr.ev-geniy85@mail.ru](mailto: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](mailto: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; [ulankul@mail.ru](mailto:ulankul@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](mailto:olga-kompaniets1@yandex.ru)

**Elena N. Bochanova**, Dr. Sci. (Med.), Associated Professor Head of the Department of Microbiology named after Associate Professor B.M. Zelmanovich, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4371-2342>; [bochanova@list.ru](mailto:bochanova@list.ru)

**Elena V. Luchinina**, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and 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](mailto:ELuchinina@gmail.com)

**Samson Yo. Yormamadov**, Student of the Medical Institute, Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Mari El Republic, 424000, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-9560-4244>; [ermamadovsamson@gmail.com](mailto:ermamadovsamson@gmail.com)

**Parviz Hasanazoda**, Student of the Medical Institute, Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Mari El Republic, 424000, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-6665-4799>; [mahmudof2508@gmail.com](mailto:mahmudof2508@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; Head of the Department of Pharmacy, General Pharmacology, and Pharmaceutical Counseling, 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](mailto:maksim_maksimov@mail.ru)

# COVID-19 как фактор риска развития и ухудшения течения бронхиальной астмы

**В.В. Гайнитдинова**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>, [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru)

**Е.С. Соколова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7986-8010>, [e-li1999@mail.ru](mailto:e-li1999@mail.ru)

**С.Н. Авдеев**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)

**Хуэйсинь Ван**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-3922-0186>, [wang2982334674@gmail.com](mailto:wang2982334674@gmail.com)

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

## Резюме

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания во всем мире. В России распространенность БА среди взрослого населения составляет 6,9%. Его патогенез связан с комплексным взаимодействием генетических, экологических и иммунных факторов, среди которых важную роль играют острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Эти патогены способны повреждать эпителий дыхательных путей, запуская хроническое воспаление, индуцировать Т2-иммунный ответ с гиперпродукцией интерлейкина-4 (ИЛ), ИЛ-5 и ИЛ-13. Пандемия COVID-19, вызванная новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, актуализировала вопрос о долгосрочных последствиях инфекции, включая риск развития новых случаев астмы и ухудшения течения уже диагностированной БА. Вирус-индуцированное воспаление дыхательных путей, опосредованное иммунными механизмами 2-го типа (Т2-воспаление), может играть ключевую роль в патогенезе астмы в постковидном периоде. В поддержку этой гипотезы недавние ретроспективные исследования показали, что у взрослых пациентов риск обострения астмы, требующего усиления поддерживающей терапии, может сохраняться в среднем в течение 6–14 мес. после COVID-19. Полученные результаты свидетельствуют о том, что значительная часть пациентов с астмой может столкнуться с потерей контроля над астмой после COVID-19, что может привести к повышенному долгосрочному риску тяжелого обострения (требующего госпитализации) и смертности. На настоящий момент данных о долгосрочных эффектах SARS-CoV-2 на иммунные пути, регулирующие Т2-воспаление, роли интерлейкина-13 (ИЛ) в персистенции постковидных респираторных симптомов, эффективности биологической терапии (например, анти-ИЛ-13/ИЛ-4) для профилактики астмы после COVID-19, а также о влиянии COVID-19 на долгосрочный риск тяжелых обострений и смертности недостаточно. Данный обзор интегрирует результаты молекулярных, иммунологических и клинических исследований, предлагая комплексный взгляд на проблему.

**Ключевые слова:** COVID-19, бронхиальная астма, интерлейкин-13, Т2-воспаление, постковидный синдром, ремоделирование дыхательных путей

**Для цитирования:** Гайнитдинова ВВ, Соколова ЕС, Авдеев СН, Ван Х. COVID-19 как фактор риска развития и ухудшения течения бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2025;19(20):63–70. <https://doi.org/10.21518/ms2025-494>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Post-COVID-19 as a risk factor for development and progression of bronchial asthma

**Viliya V. Gaynitdinova**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>, [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru)

**Elizaveta S. Sokolova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7986-8010>, [e-li1999@mail.ru](mailto:e-li1999@mail.ru)

**Sergey N. Avdeev**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)

**Huixin Wang**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-3922-0186>, [wang2982334674@gmail.com](mailto:wang2982334674@gmail.com)

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

<sup>2</sup> Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Bronchial asthma (BA) is one of the most common chronic respiratory diseases worldwide. In Russia, the prevalence of asthma among the adult population is 6.9%. Its pathogenesis is associated with a complex interaction of genetic, environmental, and immune factors, among which acute respiratory viral infections play a significant role. These pathogens can damage the airway epithelium, triggering chronic inflammation and inducing a Th2-immune response with hyperproduction of interleukin (IL) 4, IL-5, and IL-13. The COVID-19 pandemic, caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2, has highlighted the long-term consequences of the infection, including the risk of developing new cases of asthma and worsening existing asthma. Virus-induced airway inflammation mediated by type 2 immune mechanisms (T2 inflammation) may play a key role in the pathogenesis of asthma in the post-COVID-19 period. In support of this hypothesis, recent retrospective studies have shown that in adult patients, the risk of asthma exacerbations requiring enhanced maintenance therapy may persist for an average of 6–14 months after COVID-19. These findings suggest that a significant proportion of asthma patients may experience loss of asthma control after COVID-19.

which may lead to an increased long-term risk of severe exacerbations (requiring hospitalization) and mortality. Currently, data on the long-term effects of SARS-CoV-2 on immune pathways regulating T2 inflammation, the role of IL-13 in the persistence of post-COVID-19 respiratory symptoms, the effectiveness of biological therapies (e.g., anti-IL-13/IL-4) for preventing asthma after COVID-19, and the impact of COVID-19 on the long-term risk of severe exacerbations and mortality are insufficient. This review integrates the results of molecular, immunological, and clinical studies, offering a comprehensive perspective.

**Keywords:** COVID-19, bronchial asthma, interleukin-13, T2 inflammation, post-COVID syndrome, airway remodeling

**For citation:** Gaynitdinova VV, Sokolova ES, Avdeev SN, Wang H. Post-COVID-19 as a risk factor for development and progression of bronchial asthma. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(20):63–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-494>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой обструкцией дыхательных путей. Это одно из самых распространенных хронических заболеваний среди взрослых трудоспособного возраста, средняя распространенность которого в России составляет 6,9% [1]. В связи с этим изучение влияния различных факторов окружающей среды, включая респираторные патогены, аллергены и поллютанты, на развитие астмы остается в центре внимания исследователей.

Ухудшение здоровья после перенесенного острого COVID-19, которое называют «длительным COVID-19», «постковидным синдромом» или «состоянием после COVID-19», стало серьезной проблемой. В настоящее время существует множество гипотез относительно патогенеза состояний после COVID-19 и относительного вклада иммунных, вирусных или аутоантитело-индуцированных повреждений, поэтому необходимо дальнейшее изучение влияния COVID-19-индуцированного иммунитета 2-го типа после выздоровления [2, 3].

С целью изучения долгосрочных последствий острого COVID-19 у лиц с заболеваниями дыхательных путей проведен ряд исследований, при этом особое внимание уделялось возникновению новых заболеваний дыхательных путей после COVID-19 и связанных с ними симптомов [4]. Изучалась распространенность постковидного фиброза легких у пациентов с сохраняющимися респираторными симптомами после COVID-19 [5], однако возможный дебют астмы после COVID-19 исследовался мало [6–8].

В связи этим целью данного обзора стало изучение и анализ результатов исследований, посвященных дебюту и ухудшению течения бронхиальной астмы после перенесенного COVID-19.

## РОЛЬ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ АСТМЫ

Различные вирусные инфекции могут повышать риск развития астмы у детей и взрослых [9]. Эпидемиологические исследования показали, что респираторные вирусы, такие как респираторно-синцициальный вирус (РСВ) [9], риновирус (РВ), метапневмовирус, вирус гриппа, парагриппа, аденовирус и коронавирус [10], связаны с повышенным риском развития и обострения астмы. Хотя связь между респираторными вирусными инфекциями и развитием астмы больше изучена у детей, по результатам ряда исследований высказывается предположение, что

инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) могут быть связаны с развитием астмы и у взрослых [11]. Многочисленные исследования подтверждают связь между заражением РВ, воздействием и сенсибилизацией к аллергенам с началом и обострением астмы [12]. Кроме того, вызванные риновирусом изменения в метилировании ДНК участвуют в возникновении и обострении астмы [13]. Риск развития астмы у взрослых пациентов, перенесших инфекции нижних дыхательных путей в течение предыдущих 12 мес., значительно повышается [2, 8].

В целом люди, страдающие астмой, особенно восприимчивы к вирусным респираторным инфекциям. Респираторные инфекции вызывают повреждение эпителия дыхательных путей и их воспаление, а также инициируют иммунные реакции, которые еще больше усиливают воспаление дыхательных путей [2].

Хотя точная патофизиология астмы, связанной с вирусной инфекцией, до конца не изучена, в нескольких предыдущих исследованиях предпринимались попытки понять влияние респираторных вирусных инфекций на возникновение и обострение астмы. Хорошо известно, что эпителий дыхательных путей играет важную роль в иммунитете и является местом первичного контакта с вирусами, которые могут вырабатывать различные цитокины и хемокины, что, возможно, лежит в основе развития астмы [14]. То есть можно говорить об особенностях ответа иммунной системы против респираторных вирусных инфекций, которые могут приводить к хроническому воспалению в дыхательных путях и повреждению тканей [14]. Кроме того, процессы ремоделирования, такие как одновременная гибель и регенерация клеток с утолщением гладкой мускулатуры и образованием фиброзной ткани, приводят к гиперплазии гладкомышечных клеток [15]. Эти процессы приводят к уплотнению и сужению дыхательных путей, способствуя развитию астмы [15].

В исследовании E. Kim [16] на мышинных моделях представлены новые доказательства того, как может развиваться хроническое заболевание легких после заражения респираторным вирусом. При заражении мышей вирусом парагриппа за острым ответом иммунной системы получал развитие хронический воспалительный ответ, при котором активация естественных Т-киллеров и макрофагов в легких способствовала постоянной выработке ИЛ-13. Постоянная выработка ИЛ-13 затем вызвала хроническую метаплазию слизистых клеток и гиперреактивность дыхательных путей. Они также показали, что аналогичные реакции врожденного иммунитета наблюдаются у людей с астмой и хронической обструктивной болезнью легких.



Врожденный иммунитет может играть роль в возникновении астмы после респираторной вирусной инфекции. Таким образом, респираторные вирусные инфекции могут выступать в качестве первичных возбудителей воспаления, приводящего к развитию астмы, или же они могут провоцировать начало заболевания у людей, уже испытывающих воспаление из-за других факторов, таких как воздействие окружающей среды [2].

В других исследованиях показано, что РСВ приводил к выработке ИЛ-13 и слизи в дыхательных путях, снижал выработку ИФН- $\gamma$ , что приводило к развитию гиперреактивности дыхательных путей [17]. Впоследствии было показано, что гены белка штамма РСВ линии 19 отвечают за выработку в легких ИЛ-13, слизи и развитие гиперреактивности дыхательных путей [17].

Также сообщалось, что некоторые вирусные инфекции способствуют развитию астмы посредством эпигенетической экспрессии различных некодирующих РНК (миРНК). В инфицированных риновирусом альвеолярных макрофагах наблюдалось снижение уровня экспрессии толл-подобного рецептора (TLR) 7 из-за miR-150, miR-152 и miR-375 [18]. Секретция слизи увеличивалась при снижении уровня miR-34b/c-5p в инфицированных РСВ клетках бронхиального эпителия человека [19]. В эпителиальных клетках пациентов с тяжелой формой астмы экспрессия микроРНК-22 была нарушена из-за инфекции, вызванной вирусом гриппа А, что может быть одним из возможных механизмов ремоделирования дыхательных путей, вызванного этим вирусом гриппа [20].

Кроме того, микробиом, который считается эндогенным фактором окружающей среды, также может способствовать развитию респираторных заболеваний. S. Тео et al. сообщили, что состав микробиома носоглотки влияет на тяжесть инфекции, распространение патогена в нижние дыхательные пути, а также на риск развития астмы в будущем. Среди семейств бактерий в микробиоме носоглотки *Streptococcus* был наиболее важным микроорганизмом, а использование антибиотиков могло нарушить характер его колонизации [21]. В последующем исследовании они обнаружили, что респираторные заболевания, связанные с вирусными инфекциями, сопровождаются сдвигом в микробиоме носоглотки в сторону доминирования небольшого числа родов патогенных бактерий. А в сочетании с ранней аллергической сенсibilизацией доминирующее присутствие *Streptococcus*, *Haemophilus* и *Moraxella* в профилях микробиома верхних дыхательных путей было значимым фактором риска развития хронических заболеваний дыхательных путей с хрипами у детей школьного возраста [22].

## COVID-19 КАК ПРИЧИНА ВОЗНИКНОВЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Предыдущие исследования были посвящены тяжести течения COVID-19 у пациентов с астмой [23]. Однако было мало информации о том, увеличивается ли риск развития астмы после COVID-19, хотя ранее существовала концепция вирус-индуцированной астмы [2, 11]. В недавнем

американском исследовании методом «случай – контроль», в котором сообщалось о неблагоприятных исходах в течение 1 года, сравнивались взрослые с постковидными состояниями и без них [23]. Среди различных неблагоприятных исходов (например, сердечная аритмия, тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и ХОБЛ) также была зарегистрирована бронхиальная астма. В течение 1 года после COVID-19 в когорте, перенесшей COVID-19, наблюдалось повышенное обращение за медицинской помощью в связи с астмой – с коэффициентом риска 1,95 (95% ДИ 1,86–2,03) по сравнению с когортой неболевших COVID-19 [24].

Еще одно ретроспективное исследование показало, что риск развития астмы у пациентов, недавно перенесших COVID-19, был выше по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту и полу. Однако это исследование было ограничено поперечным дизайном, небольшим количеством участников или тем, что в них не исключались лица, у которых астма была диагностирована до COVID-19 [25].

В Коре с использованием общенациональной базы данных проведено исследование, в котором оценивался риск развития астмы у взрослых после заражения COVID-19. У пациентов с COVID-19 частота развития астмы составила 31,28 на 1000 человеко-лет, что в 2,1 раза выше, чем у пациентов без COVID-19. Чтобы дополнительно подтвердить связь COVID-19 и новых случаев астмы была проведена оценка влияния вакцинации против COVID-19 на риск развития новых случаев астмы. Результаты показали, что у вакцинированных против COVID-19 риск развития новых случаев астмы был ниже, чем у невакцинированных. После исключения из исследования случаев с недиагностированным COVID-19 защитный эффект вакцинации от риска развития астмы нивелировался. Однако полученные результаты позволяют предположить, что защитное действие вакцинации против COVID-19 на снижение заболеваемости астмой может быть опосредовано снижением риска развития COVID-19 (тем самым предотвращая последующее развитие астмы) [8].

В этом же исследовании обнаружено, что риск развития астмы после COVID-19 был особенно высок у пожилых людей [8]. Причины этого явления неясны, поскольку исследование было наблюдательным; однако было описано, что вирусная инфекция является одним из факторов, провоцирующих астму у пожилых людей [26]. С возрастом иммунная система человека претерпевает различные изменения, которые могут повышать его уязвимость к респираторным инфекциям. У пожилых людей обычно наблюдается несколько изменений иммунной функции, таких как снижение мукоцилиарного клиренса, уменьшение фагоцитарной способности, усиление апоптоза нейтрофилов, снижение дегрануляции эозинофилов, дефицит фагоцитоза и презентации антигенов, а также снижение функции лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к снижению выработки антител. Эти иммунные нарушения могут predisполагать пожилых людей к более тяжелым инфекциям и развитию астмы после 50–60 лет [27].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РИСКУ РАЗВИТИЯ АСТМЫ ПОСЛЕ COVID-19. РОЛЬ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ И ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 ПРИ COVID-19

Несмотря на то что было выдвинуто множество предположений о том, какие иммунные пути ответственны за критическое течение COVID-19, в настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что ИЛ-13 – индуктор иммунного пути 2-го типа (Т2-воспаления), который регулярно участвует в развитии atopических заболеваний [28], является важным компонентом тяжелого течения COVID-19.

При анализе клеток, участвующих в запуске воспаления по 2-му типу при COVID-19, большинством исследователей отмечалось увеличение доли CD4<sup>+</sup> Т-клеток, обладавших фенотипом и свойствами Т-хелперов (Th) 2-го типа. Более того, снижение в периферической крови основных клеток-мишеней Th2 – базофилов и эозинофилов – было тесно связано с тяжелым течением COVID-19, тогда как в легочной ткани наблюдалось увеличение уровня тучных клеток и активности медиаторов, высвобождавшихся в ходе дегрануляции тучных клеток. Содержание Th17 в периферической крови также могло быть тесно связано с тяжестью течения COVID-19 – минимальные значения этих клеток были характерны для тяжелых форм заболевания, тогда как в составе жидкости бронхоальвеолярного лаважа доля Th17 и концентрации секретируемых ими цитокинов резко возрастала. В большинстве работ отмечалось снижение уровня общего уровня Tfh (Т-фолликулярных хелперных) клеток в циркулирующей крови, тогда как в рамках Tfh увеличивалась доля активированных клеток и отмечалось нарушение баланса между «регуляторными» Tfh1 и «провоспалительными» Th2 и Th17. У пациентов с острым COVID-19 в циркуляции были снижены практически все основные субпопуляции «наивных» В-клеток и В-клеток памяти [29].

Анализ данных литературы указывает на наличие существенных нарушений в функционировании всех основных субпопуляций Т-хелперов и их клеток-мишеней в острую фазу COVID-19, которые могут сохраняться после элиминации патогена и являться одной из причин проявления «постковидных» нарушений [29].

Интерлейкин-13 распознает рецептор ИЛ4Rα вместе с ИЛ-4, который индуцирует (стимулирует) выработку внутриклеточных янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK 3), и последующее фосфорилирование трансдуктора и активатора сигнала 6 (STAT-6). Хотя считается, что ИЛ-13Rα2 отчасти является рецептором-приманкой, было установлено, что через него происходит дополнительная альтернативная сигнализация с последующим фосфорилированием киназы внутриклеточного сигнала (ERK) 1/2 и димеризацией фактора транскрипции белка-активатора (AP) 1 [29].

При стимуляции аллергенами, поллютантами и/или микробными антигенами эпителиальные клетки выделяют тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), ИЛ-33 и ИЛ-25, которые индуцируют выработку ИЛ-13 различными типами клеток, в частности врожденными лимфоидными клетками группы 2 (ILC2) и Т-хелперными клетками [9]. Влияние ИЛ-13 включает индукцию В-клеток, переключение на синтез

иммуноглобулина Е (IgE), поляризацию М2-макрофагов, пролиферацию гладкомышечных клеток бронхиальной стенки, стимуляцию и перемещение эозинофилов, пролиферацию фибробластов и гиперплазию бокаловидных клеток [7].

Анализ пациентов, нуждавшихся в госпитализации по поводу острого COVID-19, показал, что высокий уровень ИЛ-13 и связанных с ним цитокинов Т2-профиля ассоциируется с худшими клиническими исходами, причем его повышение сохраняется в течение нескольких недель после начала симптомов COVID-19. Пациенты с самым высоким уровнем ИЛ-13 в 2,7 раза чаще нуждались в механической вентиляции легких по сравнению с пациентами с самым низким уровнем ИЛ-13 с поправкой на возраст, пол и сопутствующие заболевания [30].

L. Gibellini et al. также обнаружили, что повышенный уровень цитокинов Т2-профиля, включая ИЛ-13, ИЛ-4 и ИЛ-33, у госпитализированных пациентов по поводу COVID-19 прогнозирует неблагоприятные исходы [31]. Это также подтверждается данными R. Carapito, которые показали, что уровень ИЛ-4 в плазме (уровень ИЛ-13 не измерялся) был повышен у пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с пациентами, у которых не было потребности в лечении в ОИТ у более молодых (возраст < 50 лет) пациентов различной тяжести заболевания COVID-19 и без сопутствующих заболеваний [32]. При изучении продольных (до 25 дней) образцов пациентов, поступивших в больницу с умеренной и тяжелой формой COVID-19, С. Lucas обнаружил повышение уровней ИЛ-13 и ИЛ-5 в течение болезни у пациентов с тяжелой инфекцией по сравнению с пациентами с умеренной тяжестью COVID-19 [33].

Анализ данных наборов, полученных для секвенирования рибонуклеиновой кислоты (РНК) в образцах крови при сравнении COVID-19-позитивных и COVID-19-негативных пациентов, выявил повышение уровня ИЛ-4/ИЛ-13-сигнального пути со значимыми взаимосвязями с тяжестью заболевания [34, 35]. Секвенирование одноклеточной РНК из легких умерших пациентов от COVID-19 также выявило усиление ИЛ-4/ИЛ-13-сигнального пути в макрофагах и нейтрофилах легочной ткани [36].

С помощью одноклеточного секвенирования РНК мононуклеарных клеток периферической крови, собранных у пациентов с тяжелой формой COVID-19, J. Zhang обнаружил фенотипически истощающие CD4<sup>+</sup>-клетки, подгруппа которых демонстрировала фенотип Th2 с повышенной регуляцией GATA3, важного фактора транскрипции, участвующего в дифференцировке Т-хелперов 2-го типа [37].

Gomez-Cadena et al. наблюдали значительное повышение уровня ИЛ-33 у пациентов с COVID-19 и с помощью многопараметрического иммунного мониторинга циркулирующих ILC2 на основе проточной цитометрии выявили увеличение субпопуляции ILC2 у пациентов в тяжелом состоянии [38]. H. Zeng выявил повышенные уровни биомаркеров 2-го типа, хитиназы 3-подобной 1 (или YKL-40) и периостина, в бронхоальвеолярной лаважной жидкости пациентов в критическом состоянии с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [39]. При сравнении с аутопсийными образцами легочной ткани из контрольной группы и образцов с гриппом H1N1, С. Vaz de Paula обнаружил значительно

повышенную экспрессию ИЛ-4, сфингозина-1 и маркера макрофагов M2 у тех, кто умер от COVID-19 [40].

Еще одним аргументом, свидетельствующим в пользу существующей связи между началом астмы и перенесенным COVID-19, является степень экспрессии генов в дыхательных путях, отвечающих за рецептор проникновения SARS-CoV-2 ACE2 и TMPRSS2. TMPRSS2 – протеаза хозяина, которая расщепляет шиповидный белок вируса и, таким образом, обеспечивает эффективное связывание вируса с рецептором [41]. Исследователи обнаружили, что TMPRSS2 является частью секреторной сети слизи, которая сильно активируется при T2-воспалении под действием ИЛ-13, и что реакция на респираторные вирусы, опосредованная интерфероном, сильно активирует экспрессию ACE2. Влияние ИЛ-13 и вирусной инфекции на экспрессию ACE2 также наблюдалось на уровне белка в эпителии дыхательных путей. Показана реакция дыхательных путей на распространенные коронавирусные инфекции у детей. Обнаружено, что эти инфекции вызывают у организма реакцию, аналогичную реакции на другие виды вирусов, включая повышенную экспрессию ИЛ-6 и ACE2. Полученные результаты позволили предположить возможные механизмы, влияющие на восприимчивость к SARS-CoV-2 и клинические исходы COVID-19 [42].

Данные проведенных исследований показывают, что ИЛ-13, наряду с несколькими компонентами иммунного пути 2-го типа, связан с COVID-19 средней и тяжелой степени. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить взаимодействие с иммунными медиаторами 2-го типа (например, ИЛ-6, гамма-интерферон), которые также способствуют неблагоприятному исходу COVID-19. Тем не менее существуют убедительные доказательства как периферической, так и легочной воспалительной активации, опосредованной ИЛ-13, на этой стадии острой инфекции COVID-19 [3].

Таким образом, исследования, изучающие гипервоспаление, вызванное COVID-19, выявили связь между высоким уровнем ИЛ-13 и другими биомаркерами воспаления 2-го типа с неблагоприятными исходами. Крупные ретроспективные исследования баз данных и рандомизированные контролируемые испытания по применению дупилумаба при остром COVID-19 показали улучшение исходов без увеличения риска тяжести заболевания у пациентов, принимающих моноклональные антитела к ИЛ4/ИЛ13. Эти данные свидетельствуют о том, что иммунный путь 2-го типа может быть важной частью процесса, который приводит к неэффективному уничтожению вируса и иммуноопосредованному разрушению легких при острой инфекции COVID-19 [3].

Интересно, что уровень интерлейкина-13 и медиаторов иммунитета 2-го типа может оставаться стабильно повышенным в течение нескольких недель после появления симптомов COVID-19 и что этот иммунный статус может быть связан с постковидными последствиями [3]. В соответствии с этими результатами недавнее исследование показало, что у большинства пациентов с астмой после COVID-19 было высокое содержание эозинофилов или фракционный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, что позволяет предположить, что неаллергическое воспаление 2-го типа может играть решающую роль в развитии новых случаев астмы [25].

## ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ T2-ВОСПАЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОСТКОВИДНЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ

Полученные ранее данные о том, что ИЛ-13 и иммунный путь 2-го типа участвуют в патогенезе фиброза легких, не связанного с COVID-19, и нарушают дифференцировку альвеолярных эпителиальных клеток 2-го типа (AECs), позволяют предположить их потенциальную роль в дисфункции легких после восстановления и в состоянии после COVID-19 [41]. Анализ популяций периферических Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии у пациентов с персистирующими симптомами в течение 1 года после заражения COVID-19 выявил специфическое повышение уровня ИЛ-4, CD4+-клеток, что указывает на персистирующую воспалительную активацию после восстановления, а не на острое повреждение [42]. Кроме того, у стандартных лабораторных мышей BALB/c, инфицированных адаптированным к SARS-CoV-2 мышинным штаммом (MA10), наблюдаемых в течение 120 дней после заражения, было обнаружено постоянное повышение уровня ИЛ-33 в легких у более старых (1 год) мышей по сравнению с более молодыми (10 нед.) мышами [43]. Эти исследования указывают на связь между иммунным ответом 2-го типа, постоянной активацией иммунитета в легких и последствиями COVID-19.

У мышей K18-hACE2 C57BL/6J, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 и получавших анти-ИЛ-13-антитела, наблюдались менее яркие клинические проявления, не было потери веса и случаев смерти по сравнению с теми мышами, которые получали контрольный изотип иммуноглобулина G (IgG) [44]. РНК-seq-анализ всей легочной ткани, взятой у инфицированных мышей, подвергшихся нейтрализации ИЛ-13, выявил, что наиболее подавленным геном является Has1, который кодирует синтазу, ответственную за выработку гиалуроновой кислоты (ГК) – полисахарида, входящего в состав внеклеточного матрикса, который ранее был вовлечен в другие воспалительные заболевания легких [45]. Механистически это было дополнительно подтверждено увеличением отложения ГК в легких мышей с инфекцией SARS-CoV-2 и улучшением выживаемости мышей за счет нейтрализации рецептора CD44 глюконовой кислоты [30]. Диффузное отложение ГК легочной ткани человека, полученной при вскрытии, также было выявлено у умерших пациентов от COVID-19 [46]. Поскольку ранее предполагалось, что ГК при астме является потенциальной причиной ремоделирования дыхательных путей, это привело к гипотезе, что ГК как нижестоящий эффектор ИЛ-13 может быть вовлечен в легочную дисфункцию после восстановления после COVID-19 [46].

Данные также свидетельствуют о том, что уровень ИЛ-13 и иммунных медиаторов 2-го типа может оставаться стабильно повышенным в течение нескольких недель после появления симптомов, что механистически и биологически правдоподобно и подтверждает его влияние на состояние после COVID-19 [46].

Анализ состояния клеток иммунной системы в острой фазе заболевания, а также наблюдения за теми изменениями, которые сохраняются в функционировании иммунной

системы переболевших пациентов, позволяют предполагать наличие отдаленных, или постковидных осложнений [46]. Например, гиперактивация Th17 и нарушения их субпопуляционного состава, изменения соотношения «регуляторных» и «провоспалительных» Tfh-клеток, а также снижение контроля за антителопродуцирующими В-клетками весьма схожи с изменениями, характерными для широкого спектра аутоиммунных патологий [47], заболеваемость которыми резко возрастает после COVID-19 [48].

Полученные в исследовании G. Warner данные позволяют предположить, что существует U-образная кривая повышенной заболеваемости и смертности от COVID-19, которая в острой фазе, по крайней мере частично, является следствием эозинопении; предотвращение гипервоспалительных состояний и выздоровление обусловлены регуляторным действием тканевых эозинофилов, повышенной активностью Th-2 и регуляторных Т-клеток; а постковидный синдром частично является следствием эозинофилии и/или повышенной активности Th-2-лимфоцитов [49].

Разнообразие определений постковидного синдрома и широкий диапазон распространенности, выявленный в ходе эпидемиологических исследований, указывают на необходимость более тщательной стандартизации диагностики и основных результатов. Однако устойчивая связь с астмой поражает, и предположение о том, что в этом может быть задействован аутоиммунитет, требует проведения более глубоких исследований. В будущих исследованиях в качестве минимального компонента анализа крови в наборе данных следует учитывать количество эозинофилов, общий IgE, антитела IgG к COVID и аутоантитела [50].

## УХУДШЕНИЕ КОНТРОЛЯ АСТМЫ ПОСЛЕ COVID-19

Риск развития постковидного синдрома выше у людей с респираторными заболеваниями, в т. ч. с астмой [51]. Учитывая, что наиболее распространенными проявлениями постковидного синдрома являются респираторные симптомы [52, 53], у лиц с астмой после перенесенного COVID-19 может усиливаться нагрузка на дыхательную систему. В поддержку этой гипотезы недавние ретроспективные исследования показали, что COVID-19 связан с повышенным риском обострения у детей с астмой в течение 6 мес. после COVID-19 [53]. У взрослых пациентов риск обострения астмы, требующего усиления поддерживающей терапии, может сохраняться в среднем в течение 6–14 мес. после COVID-19 [54]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что значительная часть пациентов с астмой может столкнуться с потерей контроля над астмой после COVID-19, что может привести к повышенному долгосрочному риску тяжелого обострения (требующего госпитализации) и смертности [1]. Однако информации о влиянии COVID-19 на долгосрочный риск тяжелого обострения и смертности при астме в настоящее время недостаточно.

В исследовании H. Lee оценивался долгосрочный риск тяжелого обострения и смертности у взрослых с астмой, перенесших COVID-19. За период наблюдения в среднем

87 дней (от 15 до 448 дней) частота тяжелых обострений в когорте COVID-19 и в контрольной когорте составила 187,3 и 119,3 на 10 000 человеко-лет соответственно. В когорте COVID-19 риск тяжелого обострения был выше, чем в контрольной когорте (отношение рисков = 1,57; 95% ДИ, 1,06–2,32). При дальнейшем анализе в зависимости от тяжести COVID-19 было установлено, что тяжелый COVID-19 был связан с 5,12-кратным (95% ДИ, 3,27–8,01) и 7,31-кратным (95% ДИ, 5,41–9,88) повышенным риском тяжелого обострения астмы и смерти соответственно, в то время как нетяжелый COVID-19 таким риском не сопровождался. Авторами сделан вывод, что тяжелое течение COVID-19 связано с повышенным долгосрочным риском тяжелого обострения и смертности среди лиц с астмой [55].

Другие исследования показали, что COVID-19 может привести к ухудшению симптомов астмы и длительному обострению у некоторых пациентов с астмой, но не у всех, и что у пациентов с аллергической астмой частота обострений значительно ниже, чем у пациентов с неаллергической астмой. Эти результаты, по-видимому, полностью противоположны влиянию предшествующей респираторной вирусной инфекции на обострение астмы [56]. Это означает, что связь между инфекцией SARS-CoV-2 и астмой сложна и, возможно, уникальна среди известных патологических последствий предшествующих вирусных инфекций. Некоторые интересные исследования позволили получить представление о механизме этих наблюдений [50, 51].

В одноцентровом ретроспективном исследовании (n = 173) оценивали последствия длительного COVID-19 через 6–12 мес. после заболевания у пациентов с астмой и изучали клинические особенности во время острой фазы COVID-19 и их потенциальное влияние на течение астмы. Результаты исследования показали, что пациенты с тяжелой формой астмы подвержены повышенному риску развития длительного COVID-19, в то время как эозинофильная Т2-астма может защищать от осложнений, связанных с длительным COVID-19 [50].

В когорте из 4 182 пациентов с положительными симптомами COVID в Великобритании/США/Швеции была выявлена значительно более высокая распространенность ранее существовавшей астмы у 189 (13,3%) пациентов с персистирующими симптомами через 28 дней после острой инфекции COVID-19 по сравнению с теми, кто выздоровел в течение 10 дней (OR 2,14 [1,55–2,96]). Поскольку постоянные респираторные симптомы были распространены широко, эта связь могла быть обусловлена обострением астмы. Норвежская когорта (n = 312) из числа госпитализированных и изолированных на дому пациентов, инфицированных COVID-19, показала, что у 61% были выявлены стойкие симптомы через 6 мес. после острой инфекции, при этом наиболее значимой сопутствующей патологией были хронические болезни органов дыхания, такие как астма и/или ХОБЛ. Ранее существовавшие хронические проблемы с дыханием были связаны с повышенным показателем утомляемости OR 1,22 (1,11–1,34) и 2,00 (1,33–3,07) при большем количестве различных симптомов постковидного синдрома [57].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно предположить возможную связь между иммунными медиаторами воспаления 2-го типа и развитием астмы после COVID-19. Для понимания патофизиологии вирусной астмы, особенно астмы, связанной с COVID-19, необходимы дополнительные исследования [8]. Перспективы дальнейших исследований включают углубленное изучение роли ИЛ-13 и других цитокинов в развитии

астмы после перенесенного COVID-19, оценку долгосрочных последствий COVID-19 у пациентов с астмой, возможную разработку таргетной терапии, направленной на подавление Т2-воспаления у переболевших COVID-19. Полученные данные могут помочь в оптимизации стратегий лечения и профилактики астмы в постковидный период.



Поступила / Received 07.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2025

Принята в печать / Accepted 21.07.2025

## Список литературы / References

1. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Vasil'eva OS, Geppe NA et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
2. Rantala A, Jaakkola JK, Jaakkola MS. Respiratory Infections Precede Adult-Onset Asthma. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e27912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027912>.
3. Sasson J, Moreau GB, Petri WA Jr. The role of interleukin 13 and the type 2 immune pathway in COVID-19: A review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;130(6):727–732. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.03.012>.
4. Adeloye D, Elneima O, Daines L, Poinasamy K, Quint JK, Walker S et al. The long-term sequelae of COVID-19: an international consensus on research priorities for patients with pre-existing and new-onset airways disease. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1467–1478. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00386-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00386-5).
5. Yoon H-Y, Uh S-T. Post-coronavirus disease 2019 pulmonary fibrosis: wait or needs intervention. *Tuberc Respir Dis*. 2022;85:320–331. <https://doi.org/10.4046/trd.2022.0008>.
6. Kim SR. Viral Infection and Airway Epithelial Immunity in Asthma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9914. <https://doi.org/10.3390/ijms23179914>.
7. Gemelli Against C-P-ACSG. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1613–1620. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>.
8. Kim BG, Lee H, Yeom SW, Jeong CY, Park DW, Park T et al. Increased Risk of New-Onset Asthma After COVID-19: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(1):120–132.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.10.042>.
9. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137–141. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-7300C>.
10. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376:826–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61380-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61380-3).
11. de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev*. 2013;22:44–52. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007112>.
12. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:501–507. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.049>.
13. Pech M, Weckmann M, König IR, Franke A, Heinsen FA, Oliver B et al. Rhinovirus infections change DNA methylation and mRNA expression in children with asthma. *PLoS ONE*. 2018;13:e0205275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205275>.
14. Hayashi Y, Sada M, Shirai T, Okayama K, Kimura R, Kondo M et al. Rhinovirus infection and virus-induced asthma. *Viruses*. 2022;14:2616. <https://doi.org/10.3390/v14122616>.
15. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:451–462. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.047>.
16. Kim EY, Battaile JT, Patel AC, You Y, Agapov E, Grayson MH et al. Persistent activation of an innate immune response translates respiratory viral infection into chronic lung disease. *Nat Med*. 2008;14:633–640. <https://doi.org/10.1038/nm1770>.
17. Moore ML, Chi MH, Luongo C, Lukacs NW, Polosukhin VV, Huckabee MM et al. A chimeric A2 strain of respiratory syncytial virus (RSV) with the fusion protein of RSV strain line 19 exhibits enhanced viral load, mucus, and airway dysfunction. *J Virol*. 2009;83:4185–4194. <https://doi.org/10.1128/JVI.01853-08>.
18. Rupani H, Martinez-Nunez RT, Dennison P, Lau LC, Jayasekera N, Havelock T et al. Toll-like Receptor 7 Is Reduced in Severe Asthma and Linked to an Altered MicroRNA Profile. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:26–37. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-02800C>.
19. Du X, Yang Y, Xiao G, Yang M, Yuan L, Qin L et al. Respiratory syncytial virus infection-induced mucus secretion by down-regulation of miR-34b/c-5p expression in airway epithelial cells. *J Cell Mol Med*. 2020;24:12694–12705. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15841>.
20. Moheimani F, Kooops J, Williams T, Reid AT, Hansbro PM, Wark PA et al. Influenza A virus infection dysregulates the expression of microRNA-22 and its targets; CD147 and HDAC4, in epithelium of asthmatics. *Respir Res*. 2018;19:145. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0849-1>.
21. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015;17:704–715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>.
22. Teo SM, Tang HHF, Mok D, Judd LM, Watts SC, Pham K et al. Airway Microbiota Dynamics Uncover a Critical Window for Interplay of Pathogenic Bacteria and Allergy in Childhood Respiratory Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;24:341–352.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.08.005>.
23. Adir Y, Saliba W, Beurnier A, Humbert M. Asthma and COVID-19: an update. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210152. <https://doi.org/10.1183/16000617.0152-2021>.
24. DeVries A, Shambhu S, Sloop S, Overhage JM. One-year adverse outcomes among US adults with post-COVID-19 condition vs those without COVID-19 in a large commercial insurance database. *JAMA Health Forum*. 2023;4:e230010. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2023.0010>.
25. Lee H, Kim BG, Chung SJ, Park DW, Park TS, Moon JY et al. New-onset asthma following COVID-19 in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:228–231. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.010>.
26. Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL, Ober C, Im HK. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir Med*. 2019;7:509–522. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30055-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30055-4).
27. Busse PJ, Mathur SK. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:690–699. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.007>.
28. Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:425–456. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.1.425>.
29. Кудрявцев ИВ, Головкин АС, Тотолян АА. Т-хелперы и их клетки-мишени при COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):409–426. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-THC-1882>.
30. Kudryavtsev IV, Golovkin AS, Totolian AA. T helper cell subsets and related target cells in acute COVID-19. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):409–426. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-THC-1882>.
31. Donlan AN, Sutherland TE, Marie C, Preissner S, Bradley BT, Carpenter RM et al. IL-13 is a driver of COVID-19 severity. *JCI Insight*. 2021;6(15):e150107. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150107>.
32. Gibellini L, De Biasi S, Meschiari M, Gozzi L, Paolini A, Borella R et al. Plasma cytokine atlas reveals the importance of TH2 polarization and interferons in predicting COVID-19 severity and survival. *Front Immunol*. 2022;13:842150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842150>.
33. Carapito R, Li R, Helms J, Carapito C, Gujja S, Rolli V et al. Identification of driver genes for critical forms of COVID-19 in a deeply phenotyped young patient cohort. *Sci Transl Med*. 2022;14(628):eabj7521. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7521>.
34. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584:463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>.
35. Overmyer KA, Shishkova E, Miller IJ, Balnis J, Bernstein MN, Peters-Clarke TM et al. Large-scale multi-omic analysis of COVID-19 severity. *Cell Syst*. 2021;12(1):23–40.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.10.003>.
36. Thair SA, He YD, Hasin-Brumshtein Y, Sakaram S, Pandya R, Toh J et al. Transcriptomic similarities and differences in host response between SARS-CoV-2 and other viral infections. *iScience*. 2020;24(1):101947. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101947>.
37. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe Å et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature*. 2021;595:107–113. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03570-8>.
38. Zhang JY, Wang XM, Xing X, Xu Z, Zhang C, Song JW et al. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21:1107–1118. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0762-x>.
39. Gomez-Cadena A, Spohner L, Kroemer M, Khelil MB, Bouillier K, Verdel G et al. Severe COVID-19 patients exhibit an ILC2 NKG2D+ population in their impaired ILC compartment. *Cell Mol Immunol*. 2021;18:484–486. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00628-5>.

39. Zeng HL, Chen D, Yan J, Yang Q, Han QQ, Li SS, Cheng L. Proteomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in critical COVID-19 patients. *FEBS J*. 2021;288:5200–5210. <https://doi.org/10.1111/febs.15813>.
40. Vaz de Paula CB, de Azevedo MLV, Nagashima S, Jarbas da Silva MJ, Mineia Alessandra SM, Raboni SM, Pl'inio CN. IL-4/IL-13 remodeling pathway of COVID-19 lung injury. *Sci Rep*. 2020;10:18689. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75659-5>.
41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
42. Klein J, Wood J, Jaycox J. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *medRxiv*. 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.08.09.22278592>.
43. Dinno KH 3<sup>rd</sup>, Leist SR, Okuda K, Dang H, Fritch EJ, Gully KL et al. SARS-CoV-2 infection produces chronic pulmonary epithelial and immune cell dysfunction with fibrosis in mice. *Sci Transl Med*. 2022;14(664):eabo5070. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo5070>.
44. Lennon FE, Singleton PA. Role of hyaluronan and hyaluronan-binding proteins in lung pathobiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L137–L147. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00071.2010>.
45. Hellman U, Karlsson MG, Engström-Laurent A, Cajander S, Dorofte L, Ahlm C et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: an opening for new treatment options? *J Biol Chem*. 2020;295:15418–15422. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.014089>.
46. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15–32. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w>.
47. Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW et al. Antibody-Dependent SARS Coronavirus Infection is Mediated by Antibodies Against Spike Proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;451(2):208–214. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.090>.
48. Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Nicastri E, Sesti G, Pioli C, Laganà B et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection and Autoimmunity 1 Year Later: The Era of Vaccines. *Front Immunol*. 2021;12:708848. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708848>.
49. Marone G, Granata F, Pucino V, Pecoraro A, Heffler E, Loffredo S et al. The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma. *Front Pharmacol*. 2019;10:1387. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01387>.
50. Santaolalla A, Bax HJ, Chauhan J, Josephs DH, Van Hemelrijck M, Karagiannis SN et al. Protective effects of allergic diseases in COVID-19 outcomes: A retrospective cohort study in UK Biobank in the general population and in patients with cancer. *Clin Exp Allergy*. 2024;54(4):297–299. <https://doi.org/10.1111/cea.14445>.
51. Broadhurst R, Peterson R, Wisnivesky JP, Federman A, Zimmer SM, Sharma S et al. Asthma in COVID-19 hospitalizations: an overestimated risk factor? *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:1645–1648. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202006-613RL>.
52. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:80–88. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>.
53. Nurek M, Rayner C, Freyer A, Taylor S, Järte L, MacDermott N et al. Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study. *Br J Gen Pract*. 2021;71:e815–e825. <https://doi.org/10.3399/bjgp.2021.0265>.
54. Agondi RC, Menecchino N, Marinho AKBB, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Worsening of asthma control after COVID-19. *Front Med*. 2022;9:882665. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.882665>.
55. Lee H, Kim BG, Jeong CY, Park DW, Park TS, Moon JY et al. Long-Term Impacts of COVID-19 on Severe Exacerbation and Mortality in Adult Asthma: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(7):1783–1793.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.03.025>.
56. Jaswaney R, Foster K, Moore D, Andy-Nweye A, Mahdavinia M. Allergic Asthma Patients Experience Lower Rates of Asthma Exacerbation Compared to Non-Allergic Asthma Patients Following COVID-19 Infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2 Suppl):AB58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.220>.
57. Santaolalla A, Bax HJ, Chauhan J, Josephs DH, Van Hemelrijck M. Protective effects of allergic diseases in COVID-19 outcomes: A retrospective cohort study in UK Biobank in the general population and in patients with cancer. *Clin Exp Allergy*. 2024;54(4):297–299. <https://doi.org/10.1111/cea.14445>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова  
 Концепция и дизайн исследования – В.В. Гайнитдинова,  
 Е.С. Соколова  
 Обзор литературы – В.В. Гайнитдинова, Е.С. Соколова,  
 Хуэйсинь Ван  
 Редактирование – В.В. Гайнитдинова, Е.С. Соколова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey N. Avdeev, Viliya V. Gaynitdinova  
 Concept and design of the study – Viliya V. Gaynitdinova,  
 Elizaveta S. Sokolova  
 Literature review – Viliya V. Gaynitdinova, Elizaveta S. Sokolova,  
 Huixin Wang  
 Editing – Viliya V. Gaynitdinova, Elizaveta S. Sokolova  
 Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

#### 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; [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru)  
**Соколова Elizaveta Сергеевна**, 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; [e-li1999@mail.ru](mailto:e-li1999@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; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)  
**Хуэйсинь Ван**, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [wang2982334674@gmail.com](mailto:wang2982334674@gmail.com)

#### Information about the authors:

**Viliya V. Gaynitdinova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of 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](mailto:ivv_08@mail.ru)  
**Elizaveta S. Sokolova**, Resident of Physician Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [e-li1999@mail.ru](mailto:e-li1999@mail.ru)  
**Sergey N. Avdeev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Pulmonology Department, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)  
**Huixin Wang**, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [wang2982334674@gmail.com](mailto:wang2982334674@gmail.com)

# Некоторые параллели между синдромом хронической усталости и постковидным синдромом: роль иммунной дисрегуляции

**Д.С. Василькова**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9663-3766>, [diva2905@mail.ru](mailto:diva2905@mail.ru)

**А.Ю. Пищальников**, <https://orcid.org/0000-0002-3289-9052>, [pau6277@yandex.ru](mailto:pau6277@yandex.ru)

**О.С. Абрамовских**, <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>, [abramoschel@mail.ru](mailto:abramoschel@mail.ru)

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

## Резюме

**Введение.** Многофакторность формирования синдрома хронической усталости после перенесенной пациентами коронавирусной инфекции COVID-19 или так называемого постковидного синдрома актуализирует необходимость дальнейшего изучения этиопатогенетических механизмов развития заболевания и совершенствования методов реабилитации.

**Цель.** Провести прескриптивную аналитику для повышения методов реабилитации пациентов на основе дескриптивного анализа литературных источников по формированию синдрома хронической усталости у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию.

**Материалы и методы.** Источниками дескриптивного анализа явились литературные данные научных баз: Web of Science, eLIBRARY, MEDLINE, PubMed Central, Scopus. По результатам хронологического обзора литературы проведено сравнение клинических проявлений и патогенетических гипотез развития постковидного синдрома и постинфекционных феноменов с прескриптивной аналитикой.

**Результаты и обсуждение.** При сравнении клинической картины пациентов выявлены более разнообразные симптомы постковидного состояния по сравнению с синдромом хронической усталости. Современные исследования патогенеза обнаружили схожие иммунные механизмы, характерные как для синдрома хронической усталости, так и для постковидного состояния, а именно разнонаправленную дисфункцию иммунитета в виде пролонгированной стимуляции с развитием неадекватного ответа и аутоиммунного воспаления, которая со временем трансформируется в «синдром иммунного истощения». Схожесть клиники постковидного синдрома и синдрома хронической усталости с начальными проявлениями аутоиммунных болезней, широкое распространение этих постинфекционных состояний в популяции вызывают озабоченность ученых и врачей и диктуют необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Кроме того, чрезвычайно важным с точки зрения оценки долгосрочного влияния COVID-19 на здоровье человека является возможный запуск аутоиммунного процесса с формированием аутоиммунных заболеваний.

**Заключение.** Полученные результаты дескриптивного анализа литературных источников подтверждают актуальность дальнейшего исследования проблем постковидного синдрома и необходимость проведения прескриптивной аналитики для уменьшения долгосрочного воздействия на здоровье человека и предупреждения развития хронических заболеваний.

**Ключевые слова:** здоровье человека, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, синдром хронической усталости, long COVID, иммунная дисрегуляция

**Для цитирования:** Василькова ДС, Пищальников АЮ, Абрамовских ОС. Некоторые параллели между синдромом хронической усталости и постковидным синдромом. Роль иммунной дисрегуляции. *Медицинский совет*. 2025;19(20):71–81. <https://doi.org/10.21518/ms2025-510>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Some parallels between chronic fatigue syndrome and post-COVID syndrome: The role of immune dysregulation

**Diniya S. Vasilkova**, <https://orcid.org/0000-0001-9663-3766>, [diva2905@mail.ru](mailto:diva2905@mail.ru)

**Alexander Yu. Pishchalnikov**, <https://orcid.org/0000-0002-3289-9052>, [pau6277@yandex.ru](mailto:pau6277@yandex.ru)

**Olga S. Abramovskikh**, <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>, [abramoschel@mail.ru](mailto:abramoschel@mail.ru)

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

## Abstract

**Introduction.** The multifactorial nature of the formation of chronic fatigue syndrome after patients have suffered coronavirus infection COVID-19 or the so-called covid syndrome actualizes the need for further study of the etiopathogenetic mechanisms of the disease and improvement of rehabilitation methods.

**Aim.** Based on a descriptive analysis of literature sources on the formation of chronic fatigue syndrome in people who have suffered from coronavirus infection, prescriptive analytics should be performed to improve patient rehabilitation methods.

**Materials and methods.** The sources of descriptive analysis were the literary data of scientific databases.: Web of Science, eLIBRARY, MEDLINE, PubMed Central, Scopus. Based on the results of a chronological review of the literature, a comparison of clinical manifestations and pathogenetic hypotheses of the development of postcovid syndrome and postinfectious phenomena with prescriptive analytics was carried out.

**Results and discussion.** When comparing the clinical picture of patients, more diverse symptoms of post-ovoid condition were revealed compared with chronic fatigue syndrome. Modern studies of pathogenesis have revealed similar immune mechanisms characteristic of both chronic fatigue syndrome and post-ovarian syndrome, namely, multidirectional immune dysfunction in the form of prolonged stimulation with the development of an inadequate response and autoimmune inflammation, which eventually transforms into an “immune depletion syndrome”. The similarity of the clinic of post-cystic syndrome and chronic fatigue syndrome with the initial manifestations of autoimmune diseases, the widespread occurrence of these post-infectious conditions in the population are of concern to scientists and doctors and dictate the need for further study of this problem. In addition, the possible launch of an autoimmune process with the formation of autoimmune diseases is extremely important from the point of view of assessing the long-term impact of COVID-19 on human health.

**Conclusion.** The obtained results of a descriptive analysis of literary sources confirm the relevance of further research into the problems of postcovid syndrome and the need for prescriptive analytics to reduce the long-term impact of the disease on human health and prevent the development of chronic diseases.

**Keywords:** human health, coronavirus infection, covid syndrome, chronic fatigue syndrome, long COVID, immune dysregulation

**For citation:** Vasilkova DS, Pishchalnikov AYu, Abramovskikh OS. Some parallels between chronic fatigue syndrome and post-COVID syndrome: The role of immune dysregulation. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(20):71–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-510>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Приоритетной задачей, поставленной президентом и правительством Российской Федерации на ближайшие годы, является проведение высококвалифицированных реабилитационных мероприятий пациентам с синдромом хронической усталости после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. В этом контексте наблюдаемые изменения состояния здоровья у лиц с постковидным синдромом остаются актуальной темой научных исследований. До сих пор нет четкого понимания влияния инфекции на здоровье переболевшего человека. Постковидный синдром находится в стадии изучения, а многие исследователи обнаружили его сходство с ранее описанной нозологией, известной как синдром хронической усталости.

Пандемия COVID-19 2019–2023 гг. внесла значительные изменения в различные сферы человеческой деятельности – от повседневной жизни до высоких технологий. Усилия ученых всего мира были прикованы к изучению этого заболевания, значительно возросло количество научных исследований. Всплеск публикационной активности в 2020 г. по тематике COVID-19 регистрировался по всему миру. Однако уже со второй половины 2020 г. заговорили о таком явлении, как long COVID, затем появился термин «постковидный синдром» (ПКС), или post-COVID-19 condition (PCC). Вскоре многие авторы по мере изучения проявлений этого патологического симптомокомплекса нашли общие черты с другим постинфекционным состоянием, известным как синдром хронической усталости (СХУ) [1, 2]. Само понятие СХУ известно с 1988 г. (после описания этого состояния американскими учеными Cheney и D. Peterson) и в настоящее время накоплено много исследований по изучению клиники и патогенеза этого синдрома.

С наблюдаемой тенденцией к значительному снижению качества жизни пациентов и высокими рисками развития инвалидности, СХУ представляет серьезную угрозу

здоровоохранению многих стран. Как показали клинические исследования, истинное распространение данного состояния очень велико, так, в 2018 г. появилось сообщение, что этим изнуряющим заболеванием страдают от 17 до 25 млн людей разных возрастов и национальностей [3, 4]. Примечательным фактом является наличие двух пиков максимальной заболеваемости СХУ: в 10–17 лет и в 29–40 лет [5]. Учитывая схожесть многих симптомов и синдромов ПКС и СХУ, актуальными представляются вопросы анализа исследований по их сходству и(или) различию с возможным определением общих патогенетических основ формирования.

**Цель** – на основе дескриптивного анализа литературных источников по формированию синдрома хронической усталости у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, провести прескриптивную аналитику для повышения методов реабилитации пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источниками дескриптивного анализа явились литературные данные научных баз: Web of Science, eLIBRARY, MEDLINE, PubMed Central, Scopus за период 2018–2025 гг. По результатам хронологического обзора литературы проведено сравнение клинических проявлений и патогенетических гипотез развития постковидного синдрома и постинфекционных феноменов с прескриптивной аналитикой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная вариабельность клинической симптоматики ПКС по сравнению с СХУ требует освещения отдельных вопросов дефиниции и терминологии, описания патологических состояний, результатов современных исследований этиопатогенеза, схожести и различий симптомов, иммунных механизмов, их продолжительности, факторов риска развития осложнений.



## Дефиниции и терминология

По общепринятому определению, СХУ (chronic fatigue syndrome, от французского fatigue – слабость, усталость) – заболевание, характеризующееся необъяснимым чувством выраженной слабости, длящееся более 6 мес. Несмотря на отсутствие лабораторных маркеров, более 3000 исследований продемонстрировали убедительные доказательства того, что патология не является формой аггравации или симуляции болезней, а также психиатрической или пограничной патологией; это реальное физическое изнуряющее страдание с международным определением и четким диагностическим алгоритмом [5]. Сформулированные в 1988 г. критерии были неоднократно пересмотрены, а в настоящее время есть несколько шкал диагностики, предложенных различными исследовательскими группами (критерии независимой неправительственной организации «Институт медицины» (Institute of Medicine, IoM) США, канадский консенсус (Canadian consensus criteria, CCC), алгоритмы Центра по контролю за заболеваниями (Centers for Disease Control, CDC), известные как критерии Фукуда). Несмотря на разные подходы к диагностике, симптомы, описываемые этими организациями, примерно одинаковые, они разделены на большие и малые. Разница заключается в разном наборе обязательных (больших) симптомов СХУ.

В отношении определения ПКС в мире существуют разнонаправленные взгляды. Так, ВОЗ не делает различий между ПКС и long COVID. Определение дано в 2021 г. после проведенного масштабного сбора данных по методу Дельфи как состояние после лабораторно подтвержденного перенесенного COVID-19 в виде симптомов усталости, когнитивных нарушений, одышки и других (в настоящее время более 200 симптомов), сохраняющихся у пациентов через 3 и более месяцев после перенесенного заболевания длительностью больше 2 мес<sup>1</sup>. Также заболеванию был присвоен код U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» в международном классификаторе болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В Российской Федерации на основании методических рекомендаций 2021 г. эти 2 синдрома рассматриваются как отдельные, а именно: симптомы long COVID – это симптомокомплекс инфекции, продолжающийся от 4 до 12 нед., а постковидное состояние – свыше 12 нед. Согласно этому документу, разработанному сразу несколькими профессиональными медицинскими организациями, постковидный синдром меняется со временем, рецидивирует и затрагивает многие системы и органы [6].

Некоторыми авторами отдельно выделяются не только симптомы ПКС, но и постковидные осложнения, возникающие в течение первых 2 лет после заболевания (postacute sequelae of COVID-19, PASC), выраженность которых зависит от тяжести течения и лечения острой фазы заболевания и влияния постковидного синдрома на качество жизни пациентов [7]. Интересны результаты когортного исследования, проведенного на 138 818 пациентах, которое продемонстрировало наличие PASC у перенесших COVID-19

взрослых в виде сердечно-сосудистых, эндокринных, почечных, желудочно-кишечных, неврологических и иных осложнений. Причем у пациентов, перенесших инфекцию в тяжелой и среднетяжелой степени, продолжительность возникновения осложнений была 2 года, у пациентов, перенесших заболевание в легкой степени, осложнения возможно было ожидать не более года [8]. Симптомы PASC были схожими с симптомами ПКС, однако выраженность их проявления требовала госпитализации пациентов и оказания экстренной медицинской помощи [9]. Таким образом, в литературных источниках мы видим гораздо большее разнообразие в определении ПКС, очевидно, из-за недостаточного количества времени изучения этого феномена, в отличие от СХУ.

## Симптомы СХУ и ПКС, их продолжительность, факторы риска

Исследования симптомов ПКС проводились ВОЗ в 2020–2021 гг. в рамках проекта группы Post-COVID Core Outcome Set (PC-COS), изучающего постковидные состояния у взрослых и детей<sup>2</sup>. Программа была направлена на сбор данных и стандартизацию базового набора показателей, которые должны оцениваться при оказании медицинской помощи пациентам, перенесшим инфекцию. Проектом определены 11 показателей, которые должны быть оценены у пациента, перенесшего COVID-19 инфекцию, а именно выживаемость, наличие любой боли, усталость, снижение умственной работоспособности, проблемы в профессиональной среде, непереносимость или снижение переносимости физической нагрузки, сердечно-сосудистые симптомы, жалобы со стороны нервной, психической, дыхательной системы [10].

Вне данной программы, в других опубликованных работах, исследователи отмечали изменения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, нервной систем, психики, а также высказывалось предположение о долгосрочном влиянии инфекции на почки и кожу с ее придатками. Необходимо упомянуть о различных акцентах ранних и более поздних исследований. Так, публикации 2021–2022 гг. отмечали основные симптомы ПКС после перенесенной тяжелой и критической формы COVID-19, именно поэтому среди основных симптомов в зарубежной литературе фигурировали такие как «выживаемость», а патогенетическим основанием возникновения ПКС были патологические изменения вследствие тяжелого течения инфекции, такие как нарушение иммунной регуляции в виде гипертворспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция с микро- и макротромбозом.

Вызывает интерес крупнейшее исследование в виде метаанализа 44 опубликованных и 10 когортных исследований в 2020–2021 гг., проведенное большой группой ученых в 10 странах мира (Австрия, Германия, Иран, Италия, Нидерланды, Россия, Швеция, Швейцария, США, Фарерские острова), определившее, что взрослые пациенты, перенесшие COVID-19, испытывают несколько групп симптомов ПКС, определенных авторами как «кластеры», а именно усталость с миалгией и резкими изменениями

<sup>1</sup> Post COVID-19 condition (long COVID). Available at: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid)).

<sup>2</sup> Post-COVID Core Outcome Set (PC-COS). Available at: <https://www.pc-cos.org/publications>.

настроения, когнитивные проблемы в виде снижения памяти, нарушения концентрации, «мозгового тумана», а также проблемы с дыханием в виде длительного кашля и одышки. После перенесенного COVID-19 6,2% пациентов испытывали хотя бы 1 из 3 кластеров ПКС. Длительность симптомов у пациентов, перенесших инфекцию в среднетяжелой и тяжелой степени, составляла 12 мес., у пациентов с легкой степенью инфекции, не требующей госпитализации, – 3 мес. [11].

Клиника ПКС может включать около 200 различных симптомов, классифицированных в группы или фенотипы по преимущественному поражению систем органов, причем в патологический процесс вовлечены 10 систем организма [12]. Исследователи также подчеркивают волнообразный тип течения ПКС, наличие «светлого промежутка» после острой инфекции, а также триггеры, запускающие патологический процесс в виде физической и умственной нагрузки, стресса, жары и т.д. Многообразие и разнообразие симптомов ПКС вызвали необходимость их классификации. Некоторые авторы предлагают делить клинические признаки на 3 группы, а именно:

- 1) остаточные симптомы инфекции;
- 2) дисфункции органов и систем после перенесенной острой инфекции;
- 3) новые симптомы [13].

До сих пор нет единого мнения относительно продолжительности проявления симптомов ПКС, т. е. не определено, насколько долго может сохраняться клиника таких состояний. В начале пандемии были исследования в отношении краткосрочных последствий заболевания, например, в 2020 г. сообщали, что 35% пациентов, выписанных из стационара после перенесенной инфекции, не возвращаются к обычной жизни через 3 нед. после болезни, причем 20% обследованных пациентов были ранее здоровыми взрослыми до 34 лет [14, 15]. Другие авторы в результате исследования, проведенного в 2021 г., определили, что симптомы ПКС ослабевают со временем и исчезают спустя 9 мес. после начала, но у 15% пациентов остаются более 12 мес. [11]. Возможно, продолжительность ПКС в течение 12 мес., описанная исследователями до 2022 г., объясняется тем, что изучение проводилось спустя не более года после острой стадии заболевания. Действительно, более поздние работы демонстрировали, что спустя 2 года здоровье пациентов, перенесших инфекцию, было значительно хуже, чем у людей, не болевших COVID-19 [16]. На момент 2025 г. ВОЗ признает, что проблема находится в стадии изучения.

Исследований по изучению ПКС у детей гораздо меньше, т. к. еще в начале пандемии было определено, что дети болеют реже и легче [17]. Учитывая выраженность, распространенность и продолжительность симптомов у взрослых, следует предполагать значительное влияние ПКС в детском возрасте на формирование хронической патологии в будущем, в том числе во взрослом периоде. Детский возраст характеризуется динамичностью метаболических процессов, уязвимостью к неблагоприятным факторам внешней среды. Перенесенные инфекционные заболевания в критические периоды детства могут иметь значительное влияние

на состояние здоровья в будущем, а также замедлять темпы физического и нервного развития.

В 2022 г. группа исследователей на основании метаанализа 8373 публикаций (21 исследование с участием 80 071 ребенка и подростка) выявила наличие ПКС у 25,24% детей после COVID-19. Стоит напомнить, что по мнению ВОЗ этот показатель у взрослых намного меньше (6%). На настоящий момент это одно из крупнейших исследований ПКС у детей. Исследование определило основные чрезвычайно гетерогенные симптомы [18].

В 2021 г. было продемонстрировано наличие ПКС у 53% детей после госпитализации по поводу COVID-19 на протяжении 4 мес. и более, в том числе у 4 детей развился детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС) [19]. Многие исследователи считают ДМВС проявлением ПКС и акцентируют внимание на том, что определенные симптомы могут оставаться у пациентов на протяжении всей жизни, в значительной мере нарушая качество жизни, возможности учебы и карьеры, а также увеличивая нагрузку на систему здравоохранения [20].

Факторами риска развития ПКС у взрослых являются женский пол, пожилой возраст, наличие хронических заболеваний, ожирение, вредные привычки. Определено, что инфекция, перенесенная в тяжелой степени, повторные случаи COVID-19 также являются факторами риска развития ПКС [21–24]. Однако исследование 500 пациентов с ПКС выявило, что синдром не зависит от тяжести перенесенного заболевания и у пациентов, перенесших инфекцию в бессимптомной форме, может возникать клиника этого постинфекционного состояния [25].

Многие авторы, описывая клинику ПКС, находили общие черты с СХУ. В рамках данной статьи нет необходимости останавливаться на подробном описании симптомов СХУ, т. к. они уже изучены, определены и сгруппированы в критерии. В этом контексте достаточно информативны сравнения клинических симптомов СХУ и симптомов ПКС. В качестве примера более наглядны критерии СХУ и ПКС. К большим критериям относят постоянную усталость и снижение работоспособности в течение не менее 6 мес. при отсутствии альтернативных причин и заболеваний, которыми можно объяснить эти симптомы. Малые критерии – это вторая группа симптомов, которая включает различные проявления со стороны различных органов. По диагностическим критериям 1994 г. диагноз СХУ может быть установлен пациенту, если у него есть 2 больших (обязательных) симптома и 4 признака из 8 групп дополнительных критериев. В качестве критериев ПКС взяты опубликованные в 2021 г. ВОЗ критерии на основе дельфийского консенсуса (таблица).

В подобном сравнении симптомов СХУ и ПКС, проведенном в 2021 г., исследователи также обнаружили, что все симптомы СХУ соответствуют симптомам ПКС, но у последнего состояния есть симптомы, не описанные при СХУ, а именно нарушение со стороны зрения, слуха, изменение вкуса и запаха, речевые трудности, выпадение волос, дерматологические симптомы. Исследователями не описаны такие симптомы, как сенсомоторные нарушения, репродуктивная дисфункция и выпадение зубов [26].

- **Таблица.** Сравнение симптомов синдрома хронической усталости и постковидного синдрома  
 ● **Table.** Comparison of symptoms of chronic fatigue syndrome and postcovid syndrome

Симптомы	Синдром хронической усталости	Постковидный синдром
Усталость, слабость	Усталость и снижение работоспособности	Парализующая слабость
Симптомы хронического инфекционного процесса	Субфебрильная температура	Продолжительная субфебрильная температура, либо гипотермия, перемежающаяся лихорадка
	Хронический фарингит	-
	Увеличение лимфатических узлов	-
	Мышечные и суставные боли	Мышечные и суставные боли
Психические и психологические проблемы	Нарушение сна	Нарушение сна
	Ухудшение памяти	Потеря памяти
	Депрессия	Депрессия
Симптомы вегетативно-эндокринной дисфункции	Быстрое изменение массы тела	-
	Нарушение функции желудочно-кишечного тракта	Расстройство желудочно-кишечного тракта, диарея, возникающая волнообразно и не зависящая от диеты либо приема лекарств, запор, кислый рефлюкс
	Снижение аппетита	-
	Аритмии	Резкие скачки давления и пульса, аритмии, тахикардии (в том числе ортостатическая тахикардия)
	Дизурия	-
Аллергии	Симптомы аллергии и повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, инсоляции, алкоголю и некоторым другим факторам	Впервые возникшие аллергии
Дополнительные симптомы	Нарушение памяти или концентрации внимания (мозговой туман)	Туман в голове, дезориентация в пространстве, тревога и панические атаки Когнитивная дисфункция Подавленное состояние
	Фарингит	Боль в горле
	Мышечные боли	Мышечные боли
	Полиартралгии	Суставные боли
	Необычная, новая для больного головная боль	Головные боли, неврологические боли
	Неосвежающий сон	Нарушение сна
	Недомогание после физического напряжения	Недомогание после физического напряжения
	-	Потеря волос, выпадение зубов, кистозные образования в челюстях
	-	Сосудистые и васкулитные проявления на коже, прочие кожные реакции (обширные крапивницы, капиллярные сетки)
	-	Потеря обоняния, фантомия (возможно, связанные с поражением обонятельного нерва), искажение запаха / вкуса
	-	В редких случаях синдром Гийена – Барре
	-	Сенсомоторные симптомы (внезапно возникающие покалывание, мурашки, онемение)
	-	Репродуктивная дисфункция (нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция)
	-	Нарушения со стороны ССС (боли и жжения в груди, обмороки, постуральная ортостатическая тахикардия)
	-	Проблемы с дыханием, кашель, боль в грудной клетке
	-	Реактивация герпетических инфекций
		Нарушение слуха, звон в ушах
		Снижение зрения, двоение в глазах, редко – полная потеря зрения

## Мнения исследователей о возможных общих причинах СХУ и ПКС

Клинические проявления ПКС, как и СХУ, являются постинфекционными синдромами. В настоящее время известно большое количество вирусов, бактерий, грибов и паразитарных агентов, связанных с возникновением СХУ. Наиболее часто в литературе в качестве триггеров упоминаются некоторые виды герпетических вирусов (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, герпес 6 типа), SARS-CoV-1, вирусы Эбола, Денге, лихорадки Западного Нила, Росс-Ривер вирус, энтеровирусы, парвовирусы, микоплазма пневмонии, жиардия лямблия, коксидиелла, кандиды [27–30].

В настоящее время вновь появились публикации по СХУ, т. к. ученые считают, что изучение этого постинфекционного синдрома будет полезно в понимании патогенеза ПКС, а также поиска эффективной тактики терапии таких пациентов, несмотря на то, что, по мнению некоторых авторов, подобные ПКС и СХУ симптомы могут возникать после любого перенесенного критического состояния, в том числе травм, реанимационных пособий, что делает похожими данные синдромы на посттравматические расстройства.

Действительно, очевидно, что патогенез ПКС многогранен, а в его основе лежат изменения со стороны иммунной системы, так же как и при острой стадии инфекции COVID-19. Так, по мнению авторов, общее снижение лимфоцитов в крови у пациентов с дисрегуляцией Т-клеточных реакций, чрезмерным выбросом провоспалительных цитокинов может служить основой пролонгированного воспаления [31].

Некоторые исследователи изучают последствия COVID-19, описывая симптомокомплекс ПКС как СХУ, считая разницу между этими состояниями незначительной, СХУ более изученным, а ПКС – лишь как вариант СХУ, выражая мнение, что SARS-CoV-2 может быть лишь одним из вирусов, приводящим к появлению у пациента симптомов постинфекционного состояния [32]. Нельзя не согласиться с этим мнением, ведь, несмотря на неоднородность симптомов, данные состояния клинически весьма схожи и, возможно, имеют одинаковый патогенез в виде дисфункции иммунной системы.

## Современные исследования о роли иммунной дисфункции при СХУ и ПКС

Несмотря на то что в 1969 г. ВОЗ отнесла СХУ к неврологическим заболеваниям и инструментально подтвержденной патогенетической основой этой нозологии является воспаление, выявленное с помощью позитронно-эмиссионной томографии с аномалией белого и серого вещества головного мозга, очевидно, что заболевание имеет более сложный патогенез. В 80–90-х гг. ученые, изучавшие СХУ, определили иммунную дисрегуляцию в качестве ключевого патогенетического механизма этого синдрома, запускающего хроническое нейровоспаление. Позже появилось больше сведений, позволяющих предположить воздействие острого воспаления как активатора иммунной системы, вызывающего дисбаланс иммунного ответа, в том числе и запуск аутоиммунных реакций [33].

Многими исследователями подчеркивается роль иммунной дисфункции в патогенезе СХУ, а иммунная теория патогенеза признается доминирующей над инфекционной, эндокринной, обменной, неврологической, дисбиотической, ангиопатической и другими предложенными теориями, несмотря на то что каждая теория в отдельности не дает целостного представления об этом сложном заболевании. Действительно, в пользу иммунной теории существует большое количество доказательств на основе научных исследований. Так как в иммунных профилях пациентов было найдено множество изменений с преобладанием гиперреактивности [34]. Данные изменения возникают у пациентов в первые 3 года заболевания, а затем пациенты демонстрируют иммунологические показатели истощения Т-клеточного звена иммунной системы [35, 36]. Кроме того, гриппоподобный синдром при СХУ связывают с повышенным уровнем интерферона в результате повышения синтеза фермента в моноцитах, ответственного за выброс интерферона. Доказательством служит ухудшение гриппоподобных симптомов у пациентов с СХУ при лечении препаратами интерферонов [37].

Многочисленные исследования демонстрируют связь СХУ с аутоиммунными заболеваниями. Прежде всего исследователи основываются на известных фактах запуска аутоиммунных заболеваний после перенесенных вирусных заболеваний, а также повышенной частоте коморбидных аутоиммунных заболеваний (тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, сахарный диабет и другие) у пациентов с СХУ [38]. Кроме того, рядом исследователей обнаружена повышенная экспрессия HLA-DQB\*01, ассоциированного с высоким риском аутоиммунной патологии.

Многие исследователи подчеркивали важные черты наличия аутоиммунного механизма при СХУ, а именно присутствие у большинства пациентов с СХУ генетической отягощенности в виде кровных родственников с аутоиммунными болезнями (40–55%), а в работах, опубликованных ранее (в 2001–2016 гг.), упоминали о наличии аутоантител к антиядерным антителам и двухцепочечной ДНК в крови у 12% пациентов с СХУ. Кроме того, были обнаружены аутоантитела к кардиолипину, ганглиозидам, эндотелиальным клеткам нервной системы, а также другие изменения иммунной системы аутоиммунной направленности: избыточное образование активированных А и В [39].

В 2020 г. ученые обнаружили образование аутоантител к дисфункциональным аутоантителам к  $\beta$ 2-адренорецепторам человека у пациентов с СХУ, которая приводит к изменению работы рецепторов с высоким симпатическим тонусом, который в присутствии сосудистой дисфункции приводит к каскаду патологических изменений со стороны многих систем, включая систему свертывания крови, энергетический обмен, защиту от окислительного стресса. В результате ответной метаболической перестройки происходит стимуляция выброса алгических вазодилаторов, избыточное количество которых и вызывает гипералгию, кишечные, гриппоподобные и другие симптомы [40].

Обнаружение в крови у пациентов с СХУ аутоантител расценивалось исследователями как ключевой фактор иммунологических нарушений и формирования



аутоиммунной патологии при СХУ. Антитела к мускариновым холинэргическим рецепторам, антинуклеарные антитела при СХУ изучались многими исследователями в течение более 40 лет, но пандемия COVID-19 и возникновение ПКС как схожего заболевания привели к всплеску публикационной активности в отношении изучения патогенеза СХУ. Обнаружены антитела к тканям гипофиза и гипоталамуса, причем их уровень имел прямую зависимость от выраженности симптомов и уровня гормонов в крови, что еще раз подтверждает возможную аутоиммунную теорию заболевания [41, 42].

Итак, в настоящее время в отношении патогенеза СХУ сложилась устойчивая теория, что в основе этого синдрома лежит не просто дисфункция иммунной системы, а разнонаправленные сдвиги иммунного гомеостаза, снижающие возможности иммунной системы реагировать на «специфический фактор активации – антигенную нагрузку». А именно, на ранних стадиях болезни иммунная система активно отвечает на антигенную нагрузку инфекционного патогена, а по мере продолжения заболевания происходит истощение возможностей иммунитета. Эта теория подтверждена изучением профиля цитокинов при разной продолжительности патологии, где авторы в масштабном изучении патогенеза СХУ напоминают нам прежнее название СХУ – «синдром хронической усталости и иммунной дисфункции», а также предлагают теорию патогенеза, согласно которой инфекция активирует врожденный иммунитет, выступая в роли триггера, но существующие у пациента генетически детерминированные особенности, а возможно, и дефекты иммунной системы, способствуют «хронической стимуляции иммунитета» с формированием аутоиммунных реакций [43].

В связи с появлением ПКС возрос научный интерес к изучению патогенеза СХУ, вследствие схожести клинической симптоматики как основного патогенетического механизма при дисфункции иммунной системы, и уже в 2021 г. был предложен к рассмотрению предполагаемый иммунопатогенез, включающий 3 последовательных этапа развития СХУ. На первом этапе, который является пусковым, происходит трансформация В-клеток в плазматические с выработкой не противоиных, а аутоантител, причем мишенью являются GPCR (англ. G-protein-coupled receptors, GPCRs) рецепторы. С данными рецепторами (называемыми семиспиральными или серпантинными рецепторами) связывают большое количество физиологических реакций организма – от зрения, слуха до регуляции настроения и поведения, т. к. именно с этими рецепторами связываются ключевые гормональные пептиды, такие как серотонин, дофамин, феромоны и другие. Аутоантитела, вырабатываемые плазматическими клетками под действием инфекций, могут быть как нормальными функциональными антителами против инфекционного агента, но сохраняющимися в организме пролонгировано, так и возможен синтез патогенных аутоантител [44]. В первом случае собственные ткани человека атакуются из-за механизма иммунной мимикрии, свойственной ВЭБ и другим вирусам. Аутоантитела воздействуют на эндотелий, в том числе в центральной и вегетативной нервной

системе. Дисфункция эндотелия проявляется нарушением тонуса сосудов, снижением венозного возврата, артериовенозным шунтированием, что приводит к гипоперфузии, гипоксии, усиливающейся при физической и психической нагрузке. В ответ на эти процессы происходит компенсаторное повышение сосудистого и симпатического тонуса, направленное на восстановление энергетического дисбаланса. Далее гипоксия способствует избыточному накоплению лактата в мозговой ткани, активации микроглии и развитию воспаления [45].

Учитывая принцип эшелонирования иммунной системы, запуск провоспалительной стадии иммунного ответа приводит к ответному противовоспалительному механизму, что в условиях «персистирования триггерного фактора» создает условия для функционального истощения иммунных клеток. В 52 научных исследованиях выявлено иммунное истощение на основании определения метаболического профиля и функциональной активности CD4 и CD8. У пациентов с СХУ наблюдалось снижение активности гликолиза и потенциала мембран митохондрий, а также повышенная активность окисления жирных кислот, что приводит к снижению пролиферативной активности и способности к выбросу цитокинов [46–49].

Как следствие дисрегуляции иммунитета на тканевом и органном уровне, клинически определяется дисбиоз, высокий уровень медиаторов воспаления, коагулопатия и эндотелиит, хроническая гипоксия. Учитывая вышеизложенный патогенез, все предполагаемые теории СХУ (неврологическая, эндокринологическая, инфекционная, дисбиотическая и другие) являются лишь органическим и тканевым отражением первичных патогенетических сдвигов в системе иммунитета [50].

Общеизвестно, что ведущие предикторы симптомов ПКС – дисфункция иммунитета как основной патогенетический фактор, примером которого является распространенный при ПКС симптом – «мозговой туман». Причина указанного симптома кроется в функциональной активности провоспалительных цитокинов на микроглию и астроциты, приводящей к нарушению их функциональной активности [51, 52].

Ученые Британского общества иммунологии в 2020 г. на основании проведенных исследований подтвердили иммунологическую основу патогенеза ПКС, определив, что причиной симптомов является ответ иммунной системы, а именно иммунное воспаление различных тканей. Именно иммунное и аутоиммунное воспаление миокарда приводит к постковидным аритмиям и непереносимости физических нагрузок, а лабораторным подтверждением является появление маркеров воспаления в сыворотке крови пациентов [53]. Другие авторы предполагают, что основой развития ПКС являются стойкие расстройства клеточного иммунитета у пациентов, перенесших COVID-19. В результате гипериммунной реакции в ответ на действие вируса возникает нарушение работы иммунной системы, в том числе с выработкой аутоантител. Например, после перенесенной инфекции у ряда пациентов обнаружено появление антинейтрофильных, антифосфолипидных антител, ревматоидного фактора [32]. Есть мнение,

что COVID-19 может инициировать развитие аутоиммунных процессов в организме у генетически предрасположенных пациентов. Это клинически выражается в соответствующих клинических симптомах ПКС и делает этот синдром патогенетически схожим с СХУ. В начальной (доклинической) стадии аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, СКВ и других, также возникают симптомы, описанные при ПКС и СХУ (усталость, мышечная слабость, мышечные и суставные боли, сыпи). Данный симптомокомплекс назван авторами «иммуноопосредованной вегетативной нестабильностью» [54]. Кроме того, не исключено иммунное поражение сосудов с изменением их функциональности, а именно неспособности поддерживать адекватное артериальное давление при смене положения тела, что проявляется ортостатической непереносимостью, клинически проявляющейся обмороками, болью в груди, тахикардией при смене положения тела, физической нагрузке и эмоциональном напряжении.

По общепризнанному мнению авторов, тяжесть и особенности клинического течения перенесенной острой инфекции не влияют на развитие ПКС. Имеется дефицит определенных маркеров, в том числе лабораторных анализов для прогнозирования развития ПКС у пациента. Исходя из вышеописанного необходимо отметить, что ПКС может развиваться у любого пациента, перенесшего COVID-19, в любой клинической форме.

Анализ 180 литературных источников продемонстрировал, что иммунная дисрегуляция является ключевым аспектом патогенеза как СХУ, так и ПКС [55]. Концепция «иммунного истощения» в результате хронической «адьювантоподобной стимуляции» иммунного ответа, описанная при СХУ, может быть использована в качестве базовой модели ПКС [56]. Многие исследователи считают, что феномен «иммунного истощения» при COVID-19 может запускаться уже в острый период при тяжелом клиническом варианте инфекции, а затем сохраняться на протяжении нескольких месяцев. Подтверждением является изучение уровня цитокинов при ПКС, которое продемонстрировало длительное увеличение уровня IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  в течение 2 лет и более, а также обнаружение воспаления клеток микроглии головного мозга с продукцией провоспалительных цитокинов, индуцированное спайковым белком SARS-CoV-2 [57].

Подводя итог, необходимо отметить, что не до конца ясны последствия воздействия перенесенной пандемии COVID-19 на организм человека, и поэтому они по праву привлекают внимание ученых во всем мире. В то же время, накопленный опыт клинических наблюдений

и большое количество научных исследований свидетельствуют о длительных сохраняющихся симптомах ПКС, клинически схожих с наиболее изученным постинфекционным состоянием, известным как СХУ. Продолжительное изучение учеными СХУ позволило сформулировать несколько патогенетических теорий этого заболевания, среди которых иммунологическая является наиболее понятной и подтвержденной многочисленными исследованиями. Возможно, что разнонаправленная дисфункция иммунитета, а именно пролонгированная стимуляция с развитием неадекватного ответа в виде аутоиммунного воспаления, трансформирующаяся в «синдром иммунного истощения», характерная для СХУ, является ключевым патогенетическим механизмом развития ПКС. Кроме того, чрезвычайно важным с точки зрения оценки долгосрочного влияния COVID-19 на здоровье человека является возможный запуск аутоиммунного процесса с формированием аутоиммунных заболеваний.

До сих пор неясно, является ли SARS-CoV-2 еще одним вирусом, способным запускать в организме генетически предрасположенных пациентов изнуряющий СХУ, либо этот патоген имеет присущий только ему механизм длительного постинфекционного воздействия на организм, схожий с СХУ, но им не являющийся и требующий детального изучения с оценкой возможных долгосрочных последствий.

Учитывая, что первый пик СХУ приходится на детский возраст (10–17 лет), чрезвычайно актуальной проблемой для общественного здравоохранения является изучение ПКС именно в детском возрасте, т. к. спустя 10 лет дети, перенесшие COVID-19, будут составлять основную долю трудоспособного взрослого населения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы по формированию у пациентов синдрома хронической усталости после перенесенной коронавирусной инфекции актуальны и требуют дальнейшего изучения. Важным условием при этом является формирование единого подхода к ведению пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. Стратегической задачей должно являться уменьшение долгосрочного воздействия заболевания на здоровье человека и предупреждение развития хронических заболеваний, нарушающих качество жизни и приводящих к потере трудоспособности.



Поступила / Received 15.09.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2025  
Принята в печать / Accepted 18.10.2025

## Список литературы / References

1. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*. 2021;27(9):895–906. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.06.002>.
2. Valdez AR, Hancock EE, Adebayo S, Kiernicki DJ, Proskauer D, Attewell JR et al. Estimating prevalence, demographics, and costs of ME/CFS using large scale medical claims data and machine learning. *Front Pediatr*. 2019;6:412. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00412>.
3. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):863–876. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6).
4. Крюков ЕВ, Жданов КВ, Козлов КВ, Кравцов ВЮ, Мальцев ОВ, Сукачев ВС и др. Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания. *Журнал инфектологии*. 2021;13(2):5–13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13>.
5. Крюков ЕВ, Жданов КВ, Козлов КВ, Кравцов ВЮ, Мальцев ОВ, Сукачев ВС et al. Electron microscopic changes in the nasal membrane of patients with COVID-19 depending on the clinical form and the period of the disease. *Jurnal Infekologii*. 2021;13(2):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13>.
5. Пигарова ЕА, Плещева АВ, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ. Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии.

- Ожирение и метаболизм. 2010;7(3):8–13. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4977>.
- Pigarova EA, Pleshcheva AV, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. Chronic fatigue syndrome: modern concepts of etiology. *Obesity and Metabolism*. 2010;7(3):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4977>.
6. Иванова ГЕ, Шмонин АА, Мальцева МН, Мишина ИЕ, Мельникова ЕВ, Бодрова РА и др. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия*. 2022;(1 Приложение):1–147. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>.
  7. Иванова ГЕ, Шмонин АА, Maltseva MN, Mishina IE, Melnikova EV, Bodrova RA et al. Methodical recommendations "Features of the course of Long-COVID-infection. Therapeutic and rehabilitation measures". *Therapy*. 2022;(1 Suppl.):1–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>.
  8. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Кравченко АЮ. 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>.
  9. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмасова М, Кравченко АЮ. 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>.
  10. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. *Nat Med*. 2023;29(9):2347–2357. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02521-2>.
  11. Munblit D, Nicholson T, Akrami A, Apfelbacher C, Chen J, De Groote W et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):715–724. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00169-2).
  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>.
  13. Баймухамбетова ДВ, Горина АО, Румянцев МА, Шихалева АА, 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>.
  14. Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604–1615. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18931>.
  15. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54(16):949–959. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596>.
  16. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(12):ofaa509. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>.
  17. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
  18. Bourmistrova NW, Solomon T, Braude P, Strawbridge R, Carter B. Long-term effects of COVID-19 on mental health: a systematic review. *J Affect Disord*. 2022;299:118–125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.031>.
  19. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e005427. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005427>.
  20. Намазова-Баранова ЛС. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(2):85–94. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2094>.
  21. Namazova-Baranova LS. Coronavirus infection (COVID-19) in children (as of April 2020). *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(2):85–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2094>.
  22. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):9950. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>.
  23. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021;110(7):2208–2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>.
  24. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>.
  25. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Дубинетц ИД, Коркмазов АМ, Смирнов АА. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
  26. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Дубинетц ИД, Коркмазов АМ, Смирнов АА. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
  27. Щетинин СА, Гизингер ОА, Коркмазов МЮ. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим рецидивирующим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(3-1):255–257. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xaiqpr>.
  28. Shchetinin SA, Gisinger OA, Korkmazov MYu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods of their correction using ozone therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2015;9(3-1):255–257. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xaiqpr>.
  29. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):566–580. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>.
  30. 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>.
  31. Khisamova AA, Gizinger OA, Kornova NV, Zyryanova KS, Korkmazov AM, Beloshangin 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>.
  32. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021;11(5):e048391. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>.
  33. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) – a systematic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina*. 2021;57(5):418. <https://doi.org/10.3390/medicina57050418>.
  34. Коркмазов МЮ, Казачков ЕЛ, Ленгина МА, Дубинетц ИД, Коркмазов АМ. Причинно-следственные факторы развития полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2023;31(2):124–130. <https://doi.org/10.17116/rostrino202331021124>.
  35. 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/rostrino202331021124>.
  36. 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>.
  37. 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>.
  38. Шишева АС, Коркмазов МЮ. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2011;(26):62–66. Режим доступа: <https://elibrary.ru/oghxwh>.
  39. Shisheva AK, Korkmazov MYu. Socio-economic aspects hospital help optimization for patients with pathology of nose and paranasal sinuses in the large industrial city conditions. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Obrazovanie, Zdravookhraneniye, Fizicheskaya Kultura*. 2011;(26):62–66. Available at: <https://elibrary.ru/oghxwh>.
  40. Sweetman E, Ryan M, Edgar C, MacKay A, Vallings R, Tate W. Changes in the transcriptome of circulating immune cells of a New Zealand cohort with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33:2058738418820402. <https://doi.org/10.1177/2058738418820402>.
  41. Биличенко ТН. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(7):367–375. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375>.
  42. Bilichenko TN. Post-COVID syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory organ damage after COVID-19 (review of studies). *RMJ. Medical Review*. 2022;6(7):367–375. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375>.

32. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini A, Greenbaum A, Kanduc D et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102597. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>.
33. Янова ЮК, АИ Крюкова, Дворянчиков ВВ, Носули ЕВ (ред.) *Оториноларингология. Национальное руководство*. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 992 с. Режим доступа: <https://www.geotar.ru/lots/NF0027772.html>.
34. Curriu M, Carrillo J, Massanella M, Rigau J, Allegre J, Puig J et al. Screening NK, B- and T-cell phenotype and function in patients suffering from chronic fatigue syndrome. *J Transl Med.* 2013;11:68. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-68>.
35. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Bateman L et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv.* 2015;1(1):e1400121. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1400121>.
36. Mandarano AH, Maya J, Giloteaux L, Peterson DL, Maynard M, Gottschalk CG et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations. *J Clin Invest.* 2020;130(3):1491–1505. <https://doi.org/10.1172/JCI132185>.
37. Katafuchi T, Kondo T, Yasaka T, Kubo K, Take S, Yoshimura M. Prolonged effects of polyribonucleoside: polyribocytidylic acid on spontaneous running wheel activity and brain interferon-alpha mRNA in rats: a model for immunologically induced fatigue. *Neuroscience.* 2003;120(3):837–845. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00365-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00365-8).
38. Carlo-Stella N, Bozzini S, De Silvestri A, Sbarsi I, Pizzochero C, Lorusso L et al. Molecular study of receptor for advanced glycation endproduct gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(3):745–754. <https://doi.org/10.1177/039463200902200320>.
39. Nishikai M, Tomomatsu S, Hankins RW, Takagi S, Miyachi K, Kosaka S, Akiya K. Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatology.* 2001;40(7):806–810. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.7.806>.
40. Wirth K, Scheibenbogen C. A unifying hypothesis of the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): recognitions from the finding of autoantibodies against  $\beta_2$ -adrenergic receptors. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102527. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102527>.
41. De Bellis A, Bellastella G, Pernice V, Cirillo P, Longo M, Maio A et al. Hypothalamic-pituitary autoimmunity and related impairment of hormone secretions in chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):e5147–e5155. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab429>.
42. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):601–609. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.009>.
43. Arron HE, Marsh BD, Kell DB, Khan JN, Jaeger BR, Pretorius E. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the biology of a neglected disease. *Front Immunol.* 2024;15:1386607. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1386607>.
44. Mueller C, Lin JC, Sheriff S, Maudsley AA, Younger JW. Evidence of widespread metabolite abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(2):562–572. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-0029-4>.
45. Dehlia A, Guthridge MA. The persistence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2024;89(6):106297. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106297>.
46. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Кравченко АЮ, 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>.
47. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Дубинетс ИД, Кравченко АЮ, Клепиков СВ. Some immunological aspects of targeted therapy of polypous rhinosinusitis. *Russian Journal of Immunology.* 2023;26(3):301–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-8955-SIA>.
48. Говман ВВ, Дворянчиков ВВ. Бактериологические и иммунологические показатели у больных хроническим тонзиллитом в современных условиях. *Российская оториноларингология.* 2014;(2):19–23. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakteriologicheskie-i-immunologicheskie-pokazateli-u-bolnyh-hronicheskim-tonzillitom-v-sovremennyh-usloviyah-1>.
49. Говман ВВ, Дворянчиков ВВ. Bacteriological and immunological status in patients with chronic tonsillitis current position. *Russian otorhinolaryngology.* 2014;(2):19–23. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakteriologicheskie-i-immunologicheskie-pokazateli-u-bolnyh-hronicheskim-tonzillitom-v-sovremennyh-usloviyah-1>.
50. 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>.
51. Коркмазов МЮ, Ястремский АП, Корнова НВ, Ленгина МА, Коркмазов АМ. 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>.
52. Aghajani Mir M. Brain fog: a narrative review of the most common mysterious cognitive disorder in COVID-19. *Mol Neurobiol.* 2024;61(12):9915–9926. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03715-y>.
53. Raman B, Cassar MP, Tunncliffe E, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EclinicalMedicine.* 2021;31:100683. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>.
54. Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect.* 2021;82(2):e1–e4. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>.
55. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022;375(6578):296–301. <https://doi.org/10.1126/science.1202487>.
56. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, Dong W. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):89–95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>.
57. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
58. Liu Y, Gu X, Li H, Zhang H, Xu J. Mechanisms of long COVID: an updated review. *Chin Med J Pulm Crit Care Med.* 2023;1(4):231–240. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.10.003>.
59. Vernon SD, Zheng T, Do H, Marconi VC, Jason LA, Singer NG et al. Incidence and prevalence of post-COVID-19 myalgic encephalomyelitis: a report from the observational RECOVER-Adult study. *J Gen Intern Med.* 2025;40(5):1085–1094. <https://doi.org/10.1007/s11606-024-09290-9>.
60. Ganesh R, Yadav S, Hurt RT, Mueller MR, Aakre CA, Gilman EA et al. Pro inflammatory cytokines profiles of patients with long COVID differ between variant epochs. *J Prim Care Community Health.* 2024;15:21501319241254751. <https://doi.org/10.1177/21501319241254751>.

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

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

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.С. Абрамовских**

Концепция и дизайн исследования – **Д.С. Василькова**

Написание текста – **Д.С. Василькова, А.Ю. Пищальников**

Сбор и обработка материала – **Д.С. Василькова**

Обзор литературы – **Д.С. Василькова**

Анализ материала – **Д.С. Василькова**

Статистическая обработка – **А.Ю. Пищальников, Д.С. Василькова**

Редактирование – **А.Ю. Пищальников**

Утверждение окончательного варианта – **О.С. Абрамовских**



**Contribution of authors:**

*Concept of the article* – **Olga S. Abramovskikh**

*Study concept and design* – **Diniya S. Vasilkova**

*Text development* – **Diniya S. Vasilkova, Alexander Yu. Pishchalnikov**

*Collection and processing of material* – **Diniya S. Vasilkova**

*Literature review* – **Diniya S. Vasilkova**

*Material analysis* – **Diniya S. Vasilkova**

*Statistical processing* – **Alexander Yu. Pishchalnikov, Diniya S. Vasilkova**

*Editing* – **Alexander Yu. Pishchalnikov**

*Approval of the final version of the article* – **Olga S. Abramovskikh**

---

**Информация об авторах:**

**Василькова Диния Сиябековна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; diva2905@mail.ru

**Пищальников Александр Юрьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; pau6277@yandex.ru

**Абрамовских Ольга Сергеевна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; abramoschel@mail.ru

**Information about the authors:**

**Diniya S. Vasilkova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics at the Institute of Continuing Professional Education, South Ural State Medical University; 64 Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; diva2905@mail.ru

**Alexander Yu. Pishchalnikov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics at the Institute of Continuing Professional Education, South Ural State Medical University; 64 Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; pau6277@yandex.ru

**Olga S. Abramovskikh**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University; 64 Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; abramoschel@mail.ru

# Характеристика пациентов с фиброзирующим саркоидозом в четырех медицинских центрах России

А.А.Визель<sup>1✉</sup>, lordara@inbox.ru, И.Ю. Визель<sup>1</sup>, О.П. Баранова<sup>2</sup>, А.С. Перкина<sup>3</sup>, И.Н. Трофименко<sup>4</sup>, Г.Р. Шакирова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

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

<sup>4</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

## Резюме

**Введение.** Саркоидоз относят к заболеваниям, которые могут приводить к легочному фиброзу, но частота развития прогрессирующего фиброза и необходимость антифибротической терапии до конца не определены.

**Цель.** Оценка состояния пациентов с саркоидозом на момент формирования у них фиброза легких и в течение двух последующих лет.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ данных 65 пациентов с верифицированным диагнозом «саркоидоз» из медицинских центров Казани, Москвы, Санкт-Петербурга и Иркутска. Фиксировали данные в четырех точках: при выявлении саркоидоза, при обнаружении фиброза и спустя один и два года после. Анализ проведен с помощью программы SPSS-18 (IBM, США). Значимыми принимались различия  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При выявлении стадия I была диагностирована у 7 (10,8%) пациентов, стадия II – у 41 (63,1%), стадия III – у 15 (23,1%) и стадия IV – у 2 (3,0%) пациентов. Синдром Лефгрена был у 2 (3,1%) пациентов. Согласно международному Дельфийскому консенсусу, чаще всего встречался фиброз типа A – у 25 (38,5%) человек, типа C и D – по 14 (по 21,5%) и типа B – у 12 (18,5%) человек. Снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) было значимым при выявлении фиброза с  $80,0 \pm 3,7\%$  до  $69,9 \pm 3,3\%$  ( $p = 0,0001$ ), через год – с  $72,3 \pm 3,7\%$  ( $p = 0,015$ ) и через 2 года – с  $68,3 \pm 3,5\%$  ( $p = 0,0001$ ); после образования фиброза снижения не было. Признаки усиления фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у 58,5% не изменились, у 30,2% – увеличились, а у 11,3% – уменьшились. Диффузионная способность легких по оксиду углерода (DLco), как и ФЖЕЛ, значимо снизилась относительно исходного значения, но после образования фиброза не снижалась. Только в 50% при выявлении саркоидоза тактика ведения соответствовала федеральным клиническим рекомендациям. Системные глюкокортикостероиды (ГКС) до формирования фиброза получали 66,2%, а затем 43,1% и 34,1% соответственно. Среди препаратов, влиявших на фиброз, применялись нинтеданиб (13,6%), пирфенидон (4,6%), N-ацетилцистеин (6,8%) и лонгидаза (3,1%), ни один из них не повлиял значимо на все показатели прогрессирующего фиброза. На малой выборке не было выявлено преимуществ их применения как при стабильном, так и при прогрессирующем фиброзе у больных саркоидозом.

**Ключевые слова:** саркоидоз, фиброз, прогрессия фиброза, лечение, антифибротическая терапия

**Для цитирования:** Визель АА, Визель ИЮ, Баранова ОП, Перкина АС, Трофименко ИН, Шакирова ГР. Характеристика пациентов с фиброзирующим саркоидозом в четырех медицинских центрах России. *Медицинский совет.* 2025;19(20):82–91. <https://doi.org/10.21518/ms2025-490>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Characteristics of patients with fibrosing sarcoidosis in four medical centers in Russia

Aleksandr A. Vizel<sup>1✉</sup>, lordara@inbox.ru, Irina Yu. Vizel<sup>1</sup>, Olga P. Baranova<sup>2</sup>, Anastasya S. Perkina<sup>3</sup>, Irina N. Trofimenko<sup>4</sup>, Gulnaz R. Shakirova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

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

<sup>4</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, mkr Yubileyny, Irkutsk, 664079, Russia

## Abstract

**Introduction.** Sarcoidosis is considered a disease that can lead to pulmonary fibrosis, but the incidence of progressive fibrosis and the need for antifibrotic therapy have not been fully determined.

**Aim.** To evaluate the condition of patients with sarcoidosis at the time of development of pulmonary fibrosis and during the following two years.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of data of 65 patients with verified diagnosis of sarcoidosis from medical centers of Kazan, Moscow, St. Petersburg and Irkutsk. Data were recorded at four points: upon detection of sarcoidosis, upon detection of fibrosis and one and two years later. The analysis was performed using SPSS-18 software (IBM, USA). Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Upon detection, stage I was diagnosed in 7 (10.8%), stage II – in 41 (63.1%), stage III – in 15 (23.1%) and stage IV – in 2 (3.0%). Löfgren's syndrome was present in 2 (3.1%) patients. According to the international Delphi consensus, the most common fibrosis was type A – 25 (38.5%), type C and type D – 14 each (21.5%), and type B – 12 (18.5%). The decrease in FVC was significant upon detection of fibrosis from  $80.0 \pm 3.7\%$  to  $69.9 \pm 3.3\%$  ( $p = 0.0001$ ), after a year  $72.3 \pm 3.7\%$  ( $p = 0.015$ ) and after 2 –  $68.3 \pm 3.5\%$  ( $p = 0.0001$ ), after the formation of fibrosis there was no decrease. HRCT signs did not change in 58.5%, increased in 30.2%, and decreased in 11.3%. DLco, like FVC, significantly decreased relative to the initial value, but did not decrease after the formation of fibrosis. Only in 50% of cases of sarcoidosis, the treatment tactics corresponded to federal clinical recommendations. Systemic GCS were received by 66.2% before the formation of fibrosis, and then by 43.1% and 34.1%. Among the drugs that affected fibrosis, nintedanib (13.6%), pirfenidone (4.6%), N-acetylcysteine (6.8%) and longidaza (3.1%) were used, none of them significantly affected all the indicators of progressive fibrosis. In a small sample, no advantages were found for their use in either stable or progressive fibrosis in patients with sarcoidosis.

**Keywords:** sarcoidosis, fibrosis, fibrosis progression, treatment, antifibrotic therapy

**For citation:** Vizel AA, Vizel IYu, Baranova OP, Perkina AS, Trofimenko IN, Shakirova GR. Characteristics of patients with fibrosing sarcoidosis in four medical centers in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-490>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Фиброз легочной ткани является серьезной проблемой в клинической медицине, поскольку является процессом, ведущим пациента к инвалидности. Более интенсивное изучение этой проблемы в последнее десятилетие связано с появлением препаратов, способных замедлять фиброзирование и нарастание симптомов [1]. Саркоидоз также относят к заболеваниям, которые могут приводить к легочному фиброзу, но частота развития прогрессирующего фиброза при саркоидозе, по данным отечественных авторов, не высока и варьирует от 2,5 до 4,88% среди пациентов с хроническим саркоидозом [2–4]. В ретроспективном двухфазном исследовании PERSEIDS интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) в 6 европейских странах за период 2014–2018 гг. было показано, что прогрессирующий фиброз при саркоидозе выявлялся реже, чем при других нозологических формах ИЗЛ [5], но это не умаляет значимости его изучения, поскольку важно определить показания к антифибротической терапии при этом гранулематозе. Критерии прогрессирующего легочного фиброза были определены консенсусом с использованием модифицированного процесса Дельфи, где уровень согласия с утверждениями оценивали по бинарной шкале или 7-балльной шкале Лайкерта. Снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), снижение диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLco) и усиление фиброза на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) были определены как критерии прогрессирования фиброза, хотя эксперты допустили оценку прогрессии фиброза по отдельным критериям – снижение ФЖЕЛ и/или DLco на 10% и более [6]. В связи с этим представилось актуальным изучить пациентов с саркоидозом в процессе формирования фиброза и его дальнейшего течения.

**Цель работы** – оценка состояния пациентов с саркоидозом на момент формирования у них фиброза легких и в течение двух последующих лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ данных 65 пациентов с верифицированным диагнозом «саркоидоз» из медицинских центров Казани, Москвы, Санкт-Петербурга и Иркутска. Фиксировали данные в четырех временных точках: при выявлении саркоидоза, при обнаружении фиброза, спустя один и два года после. Оценивали возраст, пол, данные анамнеза, стадии процесса, сопутствующие заболевания, результаты лучевого обследования, спирометрии, пульсоксиметрии, диффузионной способности легких, лабораторные данные, данные о лечении на всех этапах. Для сбора, хранения и обработки информации была разработана база данных в среде Windows-10 с помощью программы SPSS-18 (IBM, США). Нормальность распределения рядов оценивали по статистике Z Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении рядов параметры были представлены как средние, стандартная ошибка средней и стандартное отклонение (в скобках), а сравнение проводили по критерию Стьюдента для независимых вариантов. В распределении, отличном от нормального, рассчитывали медиану и межквартильный интервал, а при сравнении использовали непараметрическую статистику с расчетом U-критерия Манна – Уитни и критерия Вилкоксона. При сравнении частот двух явлений рассчитывали критерий сопряженности хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. При сравнении частот трех и более событий или признаков рассчитывали критерий Краскела – Уоллиса. Значимым принимались различия  $p < 0,05$ . Не все пациенты имели полный набор исследований, в связи с чем при представлении результатов указывали количество наблюдений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общая характеристика пациентов

Были проанализированы результаты обследований у 30 (42,6%) мужчин и 35 (53,8%) женщин, при выявлении у них саркоидоза средний возраст составлял  $43,22 \pm 1,54$  (12,49) года, а на момент обнаружения у них фиброза –  $50,29 \pm 1,53$  (12,33) года ( $p = 0,0001$ ). При выявлении стадия I была диагностирована у 7 пациентов (10,8%), стадия II – у 41 (63,1%), стадия Ш – у 15 (23,1%) и стадия IV – у 2 (3,0%). Синдром Лефгрена был у 2 (3,1%) пациентов.

Спленомегалия была выявлена у 11 (16,9%) пациентов, у 1 (1,5%) были очаги в селезенке. У 35 пациентов (60,3%) кальций крови общий был нормальным, у 9 (15,5%) – повышенным и у 14 (24,1%) – пониженным (был измерен у 58). У 25 человек был измерен уровень кальция в суточной моче, у 16 (64%) он был нормальным, у 5 – повышенным (20%) и у 4 – пониженным (16%). Активность АПФ была определена при выявлении у 23 пациентов, у 17 из них (73,9%) она была выше 70 единиц.

ФЖЕЛ при выявлении оценили у 58 пациентов (89,2%), среднее значение составляло  $81,97 \pm 2,42$  (18,49) %, а медиана – 83,05 [70,00; 97,08] % от должных величин. У 26 (39,7%) пациентов ФЖЕЛ была ниже 80% от должной. Сатурация была 95% и выше, десатурации при выявлении не было. DLco оценили у 22 (33,8%) пациентов,  $66,9 \pm 3,6$  (16,9) %,  $68,0$  [56,8; 76,8] % от должной. В 81,8% (18 пациентов) диффузия была ниже 80% от должных значений уже при выявлении.

Сопутствующие заболевания при выявлении саркоидоза были у 48 (73,8%) пациентов, и только у 17 их не было (26,2%). Наиболее частые из них в течение наблюдения отражены в *табл. 1*.

### Оценка этапа, в течение которого развился фиброз

Время от выявления саркоидоза до развития фиброза варьировалось от 11 до 312 мес., 72 [36,0; 104,5] мес. Время от выявления до первого лечебного назначения варьировалось от 1 до 228 мес., 1,0 [1; 1,5]. Четыре пациента сразу начали получать лечение, 45 (69,2%) – в течение первого месяца.

● **Таблица 1.** Часто встречавшиеся сопутствующие заболевания у пациентов с саркоидозом при выявлении, через год и через два года после появления фиброза ( $n = 65$ )

● **Table 1.** Common comorbidities in patients with sarcoidosis during detection, one year and two years after the onset of fibrosis ( $n = 65$ )

Сопутствующие заболевания	При выявлении	1 год фиброза	2 года фиброза
ХОБЛ	6 (9,2%)	9 (13,8%)	9 (13,8%)
БА	2 (3,1%)	3 (4,6%)	3 (4,6%)
ГЭРБ	6 (9,2%)	13 (20,0%)	14 (21,5%)
ГБ	9 (13,8%)	13 (20,0%)	13 (20,0%)
Сахарный диабет	6 (9,2%)	9 (13,8%)	9 (13,8%)

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ГЭРБ – гастроэзофагеальная болезнь легких, ГБ – гипертоническая болезнь

До начала лечения саркоидоза (при установленном предварительном диагнозе) 9 пациентам (13,8%) после выявления назначалась противотуберкулезная терапия с первого (7 пациентов, 77,8%) и со второго месяца от выявления предварительного диагноза (2 пациента, 22,2%), 1,0 [1; 1,5]. 9 пациентам (13,8%) до развития фиброза были назначены антибиотики, 7 из них (77,8%) – после выявления, 1 (11,1%) – на 4-м мес. и еще 1 (11,1%) – на 155-м мес. Медиана – 1 мес.

Собственно лечение саркоидоза широко варьировалось.

Витамин Е был назначен 52 пациентам (80%). Время назначения витамина Е варьировалось от 1 до 252 мес. от выявления болезни, 5,5 [1; 24,75]. 20 пациентов (38,5%) получали его с первого месяца.

Пентоксифиллин получали 38 пациентов (58,5%), который был назначен от 1 до 252 мес. от выявления, 3,0 [1; 30]. 17 из них (44,7%) – с первого месяца наблюдения.

Хлорохины получали только 3 пациента (4,6%), с 3, 10 и 24-го мес. от выявления.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) получали 8 пациентов (12,3%) на разных сроках наблюдения от 1 до 206 мес., при медиане 14 [1; 98] мес. Только 3 (35,5%) ИГКС были назначены сразу при выявлении.

9 пациентам (13,8%) до развития фиброза проводился плазмаферез на сроках от 4 до 120 мес. от выявления, 24 [6; 98] мес., без преобладания какого-либо срока.

До развития фиброза системные глюкокортикостероиды (СГКС) были назначены 43 (66,2%) пациентам. Срок назначения СГКС варьировался от 1 до 252 мес. (1 пациент), при этом чаще всего гормоны назначали сразу после выявления (14 пациентов, 32,6%), медиана 6 [1; 28] мес. Обоснованием для начала СГКС-терапии у 21 (48,8%) пациента был сам факт диагноза саркоидоза, а у 22 (51,2%) – наличие одного из признаков отрицательной динамики, у 17 (39,5%) – ухудшение общего состояния, появление или усиление жалоб, у 19 (44,2%) – снижение ФЖЕЛ на 10% и более в динамике, у 11 (25,6%) – снижение диффузионной способности легких на 10% и более, увеличение размеров/количества внутригрудных лимфатических узлов – у 15 (34,9%), появление/нарастание количества очагов в легких – у 20 (46,5%), в 2 случаях (4,6%) – подозрение на саркоидоз сердца и в 1 случае – снижение сатурации менее 95%. В 22 случаях (48,8%) имелись значимые внелегочные проявления саркоидоза.

Альтернативной иммуносупрессивной терапии в период до развития фиброза без СГКС не проводилось, 1 пациенту к СГКС был добавлен микофенолат, и 1 – лефлуномид.

Следует отметить, что начальная тактика назначения СГКС соответствовала клиническим рекомендациям в 26 (60,5%) случаях, а среди всех пациентов – в 38 (58,5%).

После начального курса применения СГКС 16 (37,2%) пациентов были переведены на метотрексат, 12 (27,9%) – получали СГКС повторно, 12 (27,9%) – вернулись к пентоксифиллину с витамином Е, 2 (4,7%) были переведены на лефлуномид и 1 (2,3%) – на микофенолат.



## Точка формирования фиброза

Согласно недавно принятому международному Дельфийскому консенсусу, пациенты с фиброзирующим саркоидозом были разделены на 4 фенотипа, на основании данных КТВР. Чаще всего встречался тип А – у 25 (38,5%) человек, тип С и D – по 14 (по 21,5%) и тип В – у 12 (18,5%).

Выявление фиброза происходило на очередной консультации пульмонолога, которая в 26 случаях (40%) была вызвана ухудшением состояния пациента, в 39 (60%) случаях консультация была плановой (активный вызов пациента на контрольные исследования), фиброз не сопровождался усилением жалоб.

После того как у пациентов по КТВР был выявлен фиброз, у 47 (72,3%) лечение изменили, у 17 (26,2%) – не меняли и у 1 полностью прекратили.

Данные о давлении в малом круге были известны у 26 пациентов, у 8 из которых (30,8%) была отмечена легочная гипертензия.

## Анализ динамики жизненной емкости легких

Был проанализирован 31 случай, в котором ФЖЕЛ была измерена во всех 4 анализируемых точках. Снижение ФЖЕЛ относительно исходного значения было статистически значимым как при выявлении фиброза, так и при последующем наблюдении. Однако после установления факта формирования фиброза последующего значимого снижения ФЖЕЛ не происходило (табл. 2).

В этой подгруппе 1 пациент получал пирфенидон, и у него изначально сниженная ФЖЕЛ в последующем не снижалась. Вторая пациентка получала нинтеданиб, и у нее ФЖЕЛ прогрессивно снижалась – 89/79/59/48% от должных соответственно, и эта терапия через 2 года была отменена. Еще 2 пациента также получали нинтеданиб, но у них не было данных на момент образования фиброза. В одном из этих случаев нинтеданиб был назначен при нормальных значениях ФЖЕЛ, и последующего снижения в сравнении с исходными данными не было. Во втором случае ФЖЕЛ была снижена до 67%д через год после формирования фиброза, и еще через год стала 61%д.

## Один год после выявления фиброза

Среди этих пациентов консультация пульмонолога у 26 (40%) была обусловлена ухудшением состояния, а у 39 (60%) была плановой по времени наблюдения. У 53 пациентов были данные ФЖЕЛ от выявления фиброза и год спустя  $69,09 \pm 2,69$  (9,61)%д и  $71,27 \pm 2,90$  (21,1)%д,  $p = 0,076$ . Динамика ФЖЕЛ была неоднородной. Только в 7 случаях (13,2%) снижение ФЖЕЛ составляло 10% и более. В 10 случаях ФЖЕЛ увеличилась на 10% и более.

При этом на этапе формирования фиброза (от выявления до фиброзирования) снижение ФЖЕЛ на 10% и более произошло у 29 из 50 (58%) пациентов, у которых были данные спирометрии в обеих точках исследования.

Наибольшее снижение ФЖЕЛ произошло у пациентки 49 лет, которая получала нинтеданиб, у нее снизились показатели легочной функции и масса тела. Причиной такой динамики, вероятно, было то, что препарат был назначен

на позднем этапе заболевания, когда изменения на КТВР в виде сотового легкого достигали 80%. Один пациент в этой подгруппе получал пирфенидон.

**Динамика КТВР** в этой подгруппе у 43 (81,1%) не выявила признаков прогрессии изменений, отражающих активный процесс (увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или нарастание числа очагов в динамике), в то время как данные признаки были у 10 пациентов (18,9%). Признаки, описанные как фиброз легочной ткани, у 31 (58,5%) пациента не изменились, у 16 (30,2%) – увеличились, а у 6 (11,3%) – уменьшились. Среди 16 пациентов с КТВР-признаками нарастания фиброза динамика ФЖЕЛ была неоднозначной – у 8 (50,0%) ФЖЕЛ снижалась, у 1 – не менялась, а у 7 – стала лучше (43,8%). В этой группе 9 пациентов (56,2%) отметили ухудшение своего состояния, у остальных состояние не изменилось.

**Десатурация на 10% и более** не была отмечена ни у кого из пациентов, у 5 (31,2%) пациентов она снизилась не более чем на 3%. Между динамикой ФЖЕЛ и сатурацией была слабая положительная прямая корреляция, значимость которой была на уровне тенденции:  $r = 0,270$ ;  $p = 0,051$  (рисунок). Расчет критерия сопряженности динамики ФЖЕЛ и сатурации значимой связи не выявил.  $\chi^2 = 1,67$ ;  $p = 0,197$ .

● **Таблица 2.** Сравнение ФЖЕЛ, % от должных значений в четырех точках исследования (n = 31)

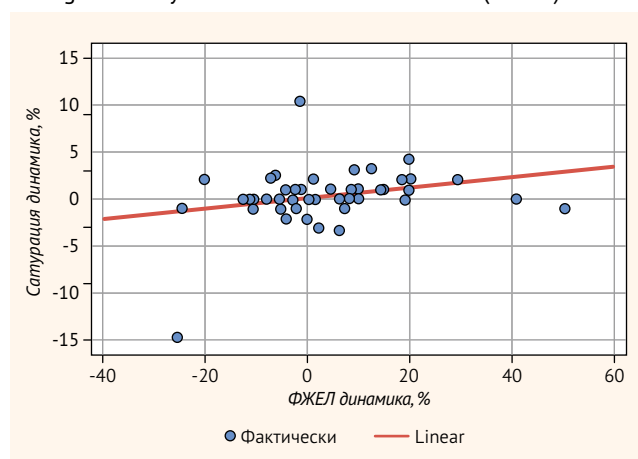
● **Table 2.** Comparison between FVC, % and reference values at four study timepoints (n = 31)

Параметры	Исходные	Выявление фиброза	1 год наблюдения	2 года наблюдения	Сравнения
ФЖЕЛ, %д (n = 31)	80,0 ± 3,7 (20,5)	69,9 ± 3,3 (18,3)	72,3 ± 3,7 (20,3)	68,3 ± 3,5 (19,7)	$P_{1-2} = 0,0001$ $P_{1-3} = 0,015$ $P_{1-4} = 0,0001$ $P_{2-3} = 0,124$ $P_{2-4} = 0,443$ $P_{3-4} = 0,063$

Примечание: расчет значимости по критерию Стьюдента для связанных вариантов.

● **Рисунок.** Сопоставление данных динамики сатурации и ФЖЕЛ в течение первого года после формирования фиброза (n = 53)

● **Figure.** Comparison of changes in saturation and FVC values during the first year after the onset of fibrosis (n = 53)



Диффузионная способность легких была измерена на этом промежутке времени исследования у 15 пациентов, и она значимо не изменилась –  $57,21 \pm 3,60$  (13,94) %д и  $55,5 \pm 3,37$  (13,05) %д,  $p = 0,586$ . На момент формирования фиброза у 14 из 15 DLco была ниже 80% от должной, а через год – у всех 15. Снижение DLco на 10% и более произошло у 4 пациентов (26,7%), тогда как у 5 (33,3%) показатель увеличился. Между динамикой ФЖЕЛ и DLco была линейная корреляция средней силы при значимости на уровне тенденции (малое число наблюдений) –  $r = 0,509$ ;  $p = 0,053$ . Критерий сопряженности хи-квадрат Пирсона между динамикой DLco и ФЖЕЛ из-за малого числа наблюдений не достигал значимых значений ( $\chi^2 = 3,35$ ;  $p = 0,10$ ), а между динамикой DLco и сатурацией сопряженность отсутствовала ( $\chi^2 = 1,15$ ;  $p = 0,43$ ).

Диффузионная способность была измерена во всех 4 точках только у 9 пациентов. Значимое снижение было при сравнении данных при выявлении с последующими тремя точками наблюдения, тогда как после выявления фиброза значимого изменения диффузионной способности легких в течение двух лет не произошло.

Сатурация была оценена у всех 65 пациентов при выявлении, формировании фиброза и через год, а через 2 года – у 44 пациентов (табл. 4). Снижение на 10% на момент выявления фиброза было у 2 пациентов (3,1%), у 22 (33,8%) пациентов сатурация не менялась, у остальных пациентов колебания были в пределах 1%. Снижение было небольшим, но статистически значимым.

● **Таблица 3.** Сравнение DLco, % от должных значений в четырех точках исследования (n = 9)

● **Table 3.** Comparison between DLco, % and reference values at four study timepoints (n = 9)

Параметры	Исходные	Выявление фиброза	1 год наблюдения	2 года наблюдения	Сравнения
DLco, %д	$74,7 \pm 6,1$ (18,4)	$60,44 \pm 4,8$ (14,4)	$57,8 \pm 3,4$ (10,2)	$58,6 \pm 3,8$ (11,5)	$P_{1-2} = 0,037$ $P_{1-3} = 0,017$ $P_{1-4} = 0,019$ $P_{2-3} = 0,466$ $P_{2-4} = 0,652$ $P_{3-4} = 0,519$

Примечание: расчет значимости по критерию Стьюдента для связанных вариантов.

● **Таблица 4.** Насыщение крови кислородом в четырех точках исследования (n = 65/44)

● **Table 4.** Blood oxygen saturation levels at four study timepoints (n = 65/44)

Параметры	Исходные	Выявление фиброза	1 год наблюдения	2 года наблюдения	Сравнения
	1 (n = 65)	2 (n = 65)	3 (n = 65)	4 (n = 44)	
SaO <sub>2</sub> , %	97 [96; 97]	96 [95; 97]	97 [95; 87]	96 [95; 97]	$P_{1-2} = 0,0001$ $P_{1-3} = 0,041$ $P_{1-4} = 0,085$ $P_{2-3} = 0,062$ $P_{2-4} = 0,892$ $P_{3-4} = 0,127$

Примечание: расчет значимости по критерию Вилкоксона для связанных вариантов.

В течение первого года от развития фиброза сатурация снизилась более чем на 10% только у 1 пациента (1,5%). Динамика была на уровне тенденции.

В течение второго года от выявления фиброза сатурация снизилась более чем на 10% у 1 пациента как относительно выявления фиброза, так и относительно первого года после выявления фиброза. Динамика была незначимой в сравнении со всеми точками.

Учитывая наличие только полных данных, лишь 1 пациент соответствовал всем трем международным критериям «прогрессирующего фиброзирующего заболевания», т. е. нарастание фиброза по КТВР и снижение на 10% и более ФЖЕЛ и DLco [6].

## Второй год после выявления фиброза

Данные о наблюдении в течение 2 лет были у 44 пациентов. Среди этих пациентов консультация у 16 (37,2%) была обусловлена ухудшением состояния, а у 27 (62,8%) была плановой по времени наблюдения.

У 32 пациентов были данные ФЖЕЛ на момент формирования фиброза и два года спустя –  $69,2 \pm 3,3$  (18,4)%д и  $68,1 \pm 3,4$  (19,4) %д,  $p = 0,582$ , т. е. значимого снижения не произошло. У 7 пациентов (21,9%) ФЖЕЛ снизилась на 10% и более, а у 6 пациентов (18,8%) ФЖЕЛ увеличилась на 10% и более. У 6 пациентов (14%) было отмечено увеличение очагов в легких или размеров ВГЛУ. По данным КТВР у 30 пациентов (69,0%) фиброз не изменился, у 7 (16,3%) – уменьшился и у 6 (14%) – прогрессировал. За время наблюдения сопутствующие заболевания по частоте радикально не изменились, у каждого пятого были ГБ и ГЭРБ (табл. 1).

На втором году наблюдения не было ни одного пациента с тремя параметрами, соответствующими одновременно прогрессирующему легочному фиброзу, т. е. нарастание фиброза по КТВР и снижение на 10% и более ФЖЕЛ и DLco, вероятно, было вследствие неполного обследования пациентов в этой выборке. Только у 1 пациента снижение ФЖЕЛ на 10% и более совпало с нарастанием фиброза по КТВР.

## Прогрессирующий фиброз по КТВР на первом году

У 20 пациентов (30,8%) рентгенолог по данным КТВР отметил нарастание фиброза в течение первого года после выявления фиброза. Среди них чаще были пациенты с типами С – 8 (40%) и D – 7 (35%), а тип А был у 3 (15%), тип В – у 2 (10%). Среди них не было пациентов, у которых при выявлении заболевания сразу был фиброз, чаще была стадия II – 10 пациентов (50%), стадия Ш – у 7 (35%), стадия I – у 3 (15%).

Следование клиническим рекомендациям после выявления было у 10 (50%) пациентов. СГКС до выявления фиброза среди них получали 15 (75%), а после выявления – 9 (45%). По 1 пациенту (5%) пришлось на назначение нинтеданиба, пирфенидона и лонгидазы.

У этих пациентов в период от выявления до формирования фиброза (n = 16) произошло существенное снижение ФЖЕЛ с  $77,3 \pm 6,0$  (24,0) %д до  $58,6 \pm 4,9$  (19,7) %д,  $p = 0,001$ . При сравнении исходной ФЖЕЛ с годом существования фиброза разница также была значимой (n = 18) –  $79,4 \pm 5,5$  (23,4) %д и  $59,3 \pm 4,4$  (18,7)

%д,  $p = 0,0001$ . Однако с момента формирования фиброза и через год его существования ( $n = 16$ ) дальнейшего снижения ФЖЕЛ не произошло – с  $58,5 \pm 4,9$  (19,7) %д до  $58,3 \pm 4,9$  (19,7) %д,  $p = 0,870$ . Динамика была неоднозначной. У 8 пациентов (50%) ФЖЕЛ снижалась (%), при этом у 3 на 10% и более, а у 7 пациентов (43,8%) – увеличивалась (у 2 пациентов на 10% и более).

Согласно КТВР на втором году наблюдения среди 16 пациентов, у которых наблюдение было продолжено, только у 4 была прогрессия фиброза (25%), тогда как у 12 фиброз не увеличился, в то же время у 4 (25%) было увеличение числа свежих очагов, т. е. процесс оставался активным.

### Прогрессирующий фиброз по компьютерной томографии высокого разрешения на втором году

Среди 44 пациентов, у которых были данные на второй год после выявления фиброза, прогрессия, согласно КТВР, была у 6 пациентов (14%). При выявлении у 3 из них (50%) была стадия II, у 2 – стадия III (33,3%) и у 1 – стадия I (16,7%). У 3 из них (50%) нарастало количество очагов. При этом в течение первого года нарастание фиброза было у 4 пациентов (66,7%), а у 2 фиброз не нарастал (33,3%). Сохранилось преобладание фиброза типа С – 3 (50%) случая и по 1 случаю на три оставшихся типа. Ни в одном случае не было пациентов, которые при выявлении уже имели фиброз, и он бы прогрессировал.

У этих пациентов на первом году наблюдения антифибротическая терапия не проводилась, а на втором году 1 пациент получал пирфенидон; 5 из 6 пациентов продолжали получать иммуносупрессивную терапию, как и во время первого года после развития фиброза.

Снижение ФЖЕЛ на 10% и более произошло только у 1 пациента. Десатурации на 10% и более не было ни у одного пациента. Данные по диффузионной способности в этой подгруппе были неполными.

## АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ

Частота назначения лекарственных средств и манипуляций на разных этапах наблюдения представлена в *табл. 5*.

### Индивидуальный анализ влияния на фиброз

Два пациента были выявлены сразу с признаками значимого фиброза, стадия IV. По данным КТВР, у них не было прогрессии фиброза, антифибротической терапии они не получали, сатурация сохранялась на уровне 97%. ФЖЕЛ к концу наблюдения у них была 97% и 86%. При этом диффузионная способность легких у них была снижена, начиная с выявления фиброза в одном случае (51%) и в конечной точке (58%) – во втором.

### Антифибротическая терапия

После выявления фиброза в течение первого года наблюдения 4 пациента (6,2%) получали нинтеданиб, 5 пациентов (7,7%) – N-ацетилцистеин, 2 (3,1%) – лонгидазу. На втором году наблюдения (44 случая) нинтеданиб получали 6 пациентов (13,6%), пирфенидон – 2 (4,6%), 1 (2,3%) – лонгидазу и 3 (6,8%) – N-ацетилцистеин.

### Нинтеданиб: первый год

В течение первого года после выявления фиброза нинтеданиб получали 4 пациента. Все они продолжили прием нинтеданиба на втором году наблюдения. Трое из них одновременно получали системные ГКС и один метотрексат. Фиброз был представлен тремя типами: А – 1 (25%), В – 2 (50%), D – 1 (25%). За первый год у 2 пациентов сатурация не изменилась, а снижение было у 1 на 1,03% и у 1 – на 14,58%. Ни в одном случае не было данных по изменению диффузии.

Полных данных по ФЖЕЛ не было ни у кого. Значения ФЖЕЛ на момент назначения нинтеданиба варьировались от полной нормы до снижения ниже 50%. По сравнению с данными при выявлении у 3 пациентов через год фиброзирование было снижение ФЖЕЛ более чем на 10%. Динамика в течение одного года от выявления фиброза имела у 1 пациентки с резким снижением от 79% до 58% от должной. Согласно КТВР в 2 случаях нарастания фиброза не было, в 1 случае – нарастал, в 1 – уменьшился.

### Нинтеданиб: второй год

Чаще всего из антифибротиков на втором году наблюдения применялся нинтеданиб – у 6 (13,6%). Типы фиброза распределились, как 3 (50%) – D, 2 (33,3%) – В, 1 (16,7%) – А. Среди них сатурация снижалась на первом и втором году у 3 пациентов, у одного – на 10% и более. Динамика диффузии была известна у одного пациента – 45/42/39/37%д соответственно.

Значения ФЖЕЛ при назначении нинтеданиба у них также варьировались от полной нормы до снижения

- **Таблица 5.** Частота назначения лекарственных средств и манипуляций на разных этапах наблюдения ( $n = 65/44$ )
- **Table 5.** Frequency of drugs and intervention prescriptions at different observation stages ( $n = 65/44$ )

Препараты	До образования фиброза (65 пациентов)	Первый год после фиброза (65 пациентов)	Второй год после фиброза (44 пациента)
Витамин Е	52 (80%)	47 (72,3%)	29 (65,2%)
Пентоксифиллин	38 (58,5%)	18 (27,7%)	4 (9,1%)
Системные ГКС	43 (66,2%)	28 (43,1%)	15 (34,1%)
Метотрексат	16 (24,6%)	10 (15,4%)	9 (20,5%)
Хлорохины	3 (4,6%)	0	0
ИГКС	8 (12,3%)	3 (4,6%)	5 (11,4%)
Плазмаферез/ЭКМЛ	9 (13,8%)	1 (1,5%)	4 (9,1%)
Лефлуномид	2 (3,1%)	3 (4,6%)	1 (2,3%)
Микофенолат	1 (1,5%)	0	4 (9,1%)
Бронхолитики	0	0	8 (18,2%)
Нинтеданиб	0	4 (6,2%)	6 (13,6%)
Пирфенидон	0	0	2 (4,6%)
Лонгидаза	0	2 (3,1%)	1 (2,3%)
N-ацетилцистеин		5 (7,7%)	3 (6,8%)

менее 50%. ФЖЕЛ относительно исходного снизилась у 4 (у 3 из них на 30% и более), у одного не изменилась и у 1 увеличилась на 26,5%. При этом согласно КТВР у 2 фиброз уменьшился, у 4 был без динамики, лучевой прогрессии не было.

### Пирфенидон

На первом году от формирования фиброза пирфенидон получал 1 пациент, выявленный с Ш стадией саркоидоза, фиброз типа D, с исходно сниженной ФЖЕЛ, легочной гипертензией, полиморбидностью, у которого после начального периода наблюдения был назначен преднизолон, но ФЖЕЛ снизилась с 53% до 45%. После коррекции дозы СГКС через год ФЖЕЛ стала 48,8%. Сатурация от выявления и за год наблюдения почти не менялась – 94%. Диффузионная способность оставалась стабильно низкой – 41,9%. По данным КТВР, за год наблюдения проявления фиброзирования и очаговой диссеминации легочной ткани росли.

На втором году наблюдения пациенту был назначен пирфенидон на фоне СГКС, что привело к уменьшению одышки, нормализации сатурации – 96% и улучшению КТ-картины легких в виде уменьшения очаговых теней, стабилизации фиброзных изменений, но диффузионная способность легких продолжала снижаться до 37% при сниженной ФЖЕЛ.

На втором году наблюдения другая пациентка получала пирфенидон. На первом году она получала пентоксифиллин и витамин Е, иного влияния на фиброз не было. В течение приема пирфенидона сатурация у нее оставалась стабильной – 95%. Данные о динамике диффузии и ФЖЕЛ отсутствовали, но в конечной точке диффузия была 65%д. Согласно КТВР, фиброз в период приема препарата нарастал вместе с увеличением количества очагов в легких.

### Лонгидаза

Лонгидазу получали два пациента. В первом случае была женщина 43 лет, выявленная со стадией II, у которой сформировался фиброз типа А. Лонгидазу получала в течение двух лет наблюдения. ФЖЕЛ во время приема препарата снизилась с 85%д до 80,4%д, а затем – до 76%д. Сатурация не менялась и оставалась 97%. Диффузионная способность с момента образования фиброза не менялась – 66%/68%/68%. Согласно КТВР, происходило усиление фиброза на первом году наблюдения и отсутствие динамики – на втором году.

Во втором случае это был 25-летний мужчина, выявленный со стадией I, у которого сформировался фиброз типа А. Изначально была выбрана тактика наблюдения, после чего он получил курс преднизолона и был переведен на пентоксифиллин и витамин Е. Лонгидазу он получал только в течение первого года фиброзирования. ФЖЕЛ в период приема не менялась и составляла 85%д. Сатурация также была высокой, не менялась и была 98%. Диффузионная способность легких составляла 72%д и 71,8%д. Согласно данным КТВР, фиброз не прогрессировал ни во время применения лонгидазы, ни в последующий год.

### N-ацетилцистеин

В течение первого года фиброза N-ацетилцистеин получали 5 пациентов. Других антифибротиков они не получали в течение всего периода наблюдения. У них были все варианты фиброза: А – 1 (20%), В – 2 (40%), С – 1 (20%), D – 1 (20%). При выявлении были стадия I (40%) – у 2, стадия II – у 1 (20%), стадия Ш – у 2 (40%).

Все эти пациенты получали витамин Е, 3 (60%) – преднизолон, 1 (20%) – пентоксифиллин.

Сатурация у этих пациентов не имела колебаний более 10%, у 1 – снизилась на 1,02%, у 2 – не менялась, увеличилась у 1 на 2,5%, у 1 – на 1,05%. У 4 из 5 сатурация была выше 95%. У 1 сатурация увеличилась с 80% до 82%.

Диффузионная способность была определена только у 1 из этих пациентов. Если в период формирования фиброза она снизилась с 89% до 53%, то после формирования далее не снижалась и была 56% в течение двух лет.

Динамика ФЖЕЛ была неоднозначной – у 3 было снижение (у 1 – на 24,3%), у двух прирост (у одного – на 14,5%). Значения ФЖЕЛ на момент формирования фиброза были менее 80% от должных, а через год у одного стали нормальными (с 76%д до 87%д).

Согласно КТВР, изменений отмечено не было. На втором году наблюдения данные были у 2 пациентов, у которых также картина фиброза не изменилась.

На втором году наблюдения N-ацетилцистеин получали 3 пациента (1 – в течение двух лет), у одного был тип фиброза С и у двух – D. Сатурация у этих пациентов в двух случаях не менялась, в 1 – снизилась на 3,1% (с 97% до 94%). Данные диффузии имелись у 1 пациента, и они за год не изменились – 56%. ФЖЕЛ в этот период не изменилась (-2,8%; 0%; +1,2%). В одном случае ФЖЕЛ была и оставалась более 80% весь период наблюдения. По данным КТВР, динамики фиброза в этот период не произошло.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании лечение пациентов с саркоидозом, у которых развился фиброз, широко варьировалось, определить связь фиброза и его прогрессии с вариантом стартовой и последующей терапии не удалось, но обратила на себя внимание невысокая частота следования современным клиническим рекомендациям после выявления, отсутствие периода наблюдения без гормональной терапии в ожидании спонтанной ремиссии. Влияние было показано в нашей недавней публикации о связи следования рекомендациям и формирования фиброза при саркоидозе [7]. Современные положения о показаниях к началу терапии ограничены только выраженной прогрессией и угрозами жизни [8–10], а применение СГКС, признаваемых пока основной стартовой терапией, связаны с высоким риском последующих рецидивов саркоидоза [11]. В то же время большинство фундаментальных исследований свидетельствует о том, что как при развитии саркоидоза, так и при его фиброзирующем варианте течения большую роль играет генетика – наследственная предрасположенность [12]. Наличие члена семьи с легочным фиброзом влияет на прогноз течения



саркоидоза – у одной трети из них развивается прогрессирующий фенотип [13].

Применение антифибротических средств в данной работе было продиктовано результатами ранних исследований, допускающих экстраполяцию влияния этих препаратов при различных интерстициальных заболеваниях на саркоидоз, в которых, однако, было крайне мало наблюдений, хотя авторы утверждали, что в рандомизированных клинических исследованиях, включающих легочный фиброз, связанный с саркоидозом, было показано, что антифибротические агенты, такие как пирфенидон и нинтеданиб, замедляют снижение легочной функции [14]. Большинство цитирований связаны с исследованием нинтеданиба INBUILD, в котором участвовали 12 пациентов с саркоидозом [15]. В последнем метаанализе 65 работ по прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеваниям отмечена возможность замедления снижения функции легких при применении пирфенидона, нинтеданиба и IFN $\gamma$ -1b, тоцилизумаба и циклофосфида, при этом нинтеданиб и циклофосфамид имели более высокие показатели побочных эффектов. Парадоксальной была фиксация такого факта, как улучшение функции легких при применении будесонида при фиброзирующем саркоидозе [16]. Консенсус по антифибротической терапии при саркоидозе не достигнут, поскольку фиброзу при легочном саркоидозе предшествует воспаление, а типичный для саркоидоза фиброз верхних долей редко прогрессирует. Развитие прогрессирующего фиброза в нижних долях требует изучения его связи с саркоидозом либо как сопутствующего заболевания [17].

В последних аналитических работах подчеркивается значимость не фиброза вообще, а прогрессирующего легочного фиброза, который доказывается прогрессированием процесса по ВРКТ и подтверждается заключением междисциплинарной комиссии [18]. Критерии описания изменений на ВРКТ как фиброзирующих недавно были конкретизированы в международном Дельфийском соглашении по фиброзирующему саркоидозу [19]. В ретроспективном двухфазном исследовании PERSEIDS в 14 медицинских центрах Европы было показано, что среди неаутоиммунных интерстициальных поражений легких при саркоидозе исходы в фиброз характерны, однако проследить значимость прогрессии в этой подгруппе фиброза не удалось ввиду малого числа наблюдений в отличие от гиперчувствительного пневмонита, при котором частота прогрессии фиброза была высокой [20].

В нашем исследовании применение ИГКС не замедляло ни снижения ФЖЕЛ, ни DLco. Следует отметить, что изучение будесонида при саркоидозе продолжается, поскольку этот ИГКС имеет более высокую оральную биодоступность и может иметь значение в поддерживающей терапии после курса системных ГКС. Однако его влияние на вероятность развития фиброза ранее не изучалось [21].

Данных о применении Bovhyaluronidase Azoximer (Лонгидазы) при саркоидозе в литературе нам не встретилось, хотя известно применение этого препарата при фиброзных изменениях в легких у перенесших COVID-19 [22].

Какого-либо влияния препарата в наших единичных наблюдениях отмечено не было. N-ацетилцистеин

в ограниченных исследованиях показал положительное влияние при активном саркоидозе как антиоксидант, но его антифибротические свойства при этом гранулематозе не изучены [23]. В настоящее время не было достигнуто единого мнения о том, следует ли добавлять антифибротические агенты к противовоспалительным или использовать их в качестве монотерапии в качестве начального лечения в таких случаях. [24]. Такой подход связан с внедрением ПЭТ/КТ, что позволило разделить на активный прогрессирующий легочный фиброз и неактивную, «выгоревшую» болезнь [25].

Наши результаты и сопоставление с данными литературы указывают на то, что проблема фиброзирующего варианта течения саркоидоза далека от решения, однако они позволили сделать ряд заключений.

## ВЫВОДЫ

Объем исследований больных саркоидозом с фиброзирующим течением в большинстве случаев был недостаточным для полной оценки прогрессии заболевания, даже на уровне федеральных НИИ и региональных центров третьего уровня. Из 65 пациентов только у 6 (9,2%) были полностью отслежены все данные, достаточные для определения у них прогрессирующего фиброзирующего процесса, – ни в одном случае, согласно Дельфийским критериям, полного подтверждения прогрессии не было.

Среди больных саркоидозом с развившимся фиброзом только в 50% при выявлении стартовая терапия соответствовала федеральным клиническим рекомендациям.

Фиброз при саркоидозе формируется у пациентов со всеми стадиями при выявлении, время развития фиброза очень широко варьируется – от первого года от выявления до многих лет наблюдения. Лекарственные назначения широко варьировались, преобладало назначение СГКС, сроки и обоснованность применения которых только в половине случаев (признаки клинически значимой прогрессии болезни) соответствовали принятым отечественным и зарубежным рекомендациям.

Формирование фиброза только в 40% случаев сопровождалось нарастанием жалоб пациента, в остальных случаях фиброз был выявлен при плановом посещении пациента.

Значимое снижение ФЖЕЛ происходило в период формирования фиброза, тогда как дальнейшего подтвержденного математической обработкой снижения не происходило по средним и медианным данным. Индивидуальные колебания динамики ФЖЕЛ широко варьировались.

Прогрессия фиброза по КТВР не всегда коррелировала со снижением функциональных данных. Это делает сложным оценку антифибротической терапии при саркоидозе, поскольку в ключевых РКИ отслеживалось именно замедление снижения функциональных потерь, в частности ФЖЕЛ.

У пациентов с фиброзирующим саркоидозом в 25–30% сохраняется активность процесса и нарастание очагов или размеров ВГЛУ на КТВР. Это делает перспективным влияние иммуносупрессивных и противовоспалительных препаратов на саркоидное воспаление для предупреждения развития и прогрессии фиброза (по показаниям).

Антифибротическая терапия назначалась редко, у пациентов с широким разбросом лучевых и функциональных данных на этой малой выборке не было выявлено преимуществ ее применения как при стабильном, так и при прогрессирующем фиброзе у больных саркоидозом. Радикальных различий в динамике параметров при применении разных препаратов, влияющих на фиброзообразование, установлено не было.

Работа свидетельствует о том, что ключевым методом воздействия на частоту возникновения фиброза, вероятно, является рациональное ведение пациентов после выявления, тогда как воздействие на пациентов с образовавшимся фиброзом приводит к разнонаправленным изменениям и радикально не облегчает состояние пациентов.

Работа позволяет говорить о дальнейших направлениях исследований:

1) анализ информации о пациентах с развившимся фиброзом в период от выявления заболевания до обнаружения фиброза и от обнаружения фиброза в последующие годы в реальной клинической практике у пациентов с полным набором результатов исследований (как минимум ФЖЕЛ, DLco и КТВР);

2) анализ информации о применении различных антифибротиков в реальной клинической практике у пациентов с полным набором результатов исследований (как минимум ФЖЕЛ, DLco и КТВР).

Поступила / Received 15.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2025

Принята в печать / Accepted 10.10.2025



## Список литературы / References

- Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, Kreuter M, Maher TM, Suda T et al. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2024;63(2):2300752. <https://doi.org/10.1183/13993003.00752-2023>.
- Nashatyreva MS, Trofimenko IN, Chernyak BA, Avdeev SN. Pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis in a prospective registry of interstitial lung diseases in Eastern Siberia. *Life*. 2023;13(1):212. <https://doi.org/10.3390/life13010212>.
- Визель АА, Авдеев СН, Визель ИЮ, Шакирова ГР, Амиров НБ, Визель ЛА. Фиброзирующий легочный саркоидоз: клиническая характеристика и фенотипы, основанные на компьютерной томографии. *Вестник современной клинической медицины*. 2024;17(5):7–16. [https://doi.org/10.2029669/VSKM.2024.17\(5\).7-16](https://doi.org/10.2029669/VSKM.2024.17(5).7-16).
- Vizel AA, Avdeev SN, Vizel IYu, Shakirova GR, Amirov NB, Vizel LA. Fibrosing pulmonary sarcoidosis: Computed tomography-based clinical characteristics and phenotypes. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2024;17(5):7–16. (In Russ.) [https://doi.org/10.2029669/VSKM.2024.17\(5\).7-16](https://doi.org/10.2029669/VSKM.2024.17(5).7-16).
- Болотова ЕВ, Юркова ЮГ, Шульженко ЛВ. Структура прогрессирующего легочного фиброза по данным ретроспективного исследования. *Пульмонология*. 2025;35(4):476–481. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-4-476-481>.
- Bolotova EV, Yurkova YuG, Shulzhenko LV. The structure and gender characteristics of progressive pulmonary fibrosis according to retrospective research. *Pulmonologiya*. 2025;35(4):476–481. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-4-476-481>.
- Hilberg O, Hoffmann-Vold AM, Smith V, Bouros D, Kilpeläinen M, Guiot J et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00597-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00597-2021>.
- Wells AU, Walsh SLF, Adegunsoye A, Cottin V, Danoff SK, Devaraj A et al. Identification of progressive pulmonary fibrosis: consensus findings from a modified Delphi study. *Respir Res*. 2024;25(1):448. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-03070-z>.
- Визель АА, Авдеев СН, Визель ИЮ, Шакирова ГР. В поиске факторов формирования фиброзирующего саркоидоза: оценка следованию клиническим рекомендациям. *Туберкулез и болезни легких*. 2025;103(3):66–78. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-66-78>.
- Vizel AA, Avdeev SN, Vizel IYu, Shakirova GR. In Search for Factors Contributing to Fibrosing Sarcoidosis: Assessment of Compliance with Clinical Guidelines. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(3):66–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-66-78>.
- Визель АА, Авдеев СН, Малинин АГ, Шмелев ЕИ, Визель ИЮ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза: комментарии и акценты. *Терапия*. 2023;9(6):38–48. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.6.38-48>.
- Vizel AA, Avdeev SN, Malyavin AG, Shmelev EI, Vizel IYu. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of sarcoidosis: comments and emphases. *Therapy*. 2023;9(6):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.6.38-48>.
- Baughman RP, Lower ED. Geraint James Lecture: The sarcoidosis saga: what insights from the past will guide us in the future. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2023;40(4):e2023057. <https://doi.org/10.36141/svldl.v40i4.15282>.
- Dhooria S. Five principles and protocols for the clinician based on the 2021 ERS and BTS statements for treating sarcoidosis. *Lung India*. 2024;41(6):459–463. [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_499\\_24](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_499_24).
- Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J*. 2014;43(2):337–339. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138913>.
- Kim JS, Gupta R. Clinical manifestations and management of fibrotic pulmonary sarcoidosis. *J Clin Med*. 2023;13(1):241. <https://doi.org/10.3390/jcm13010241>.
- Planté-Bordeneuve T, Terwiel M, van der Vis JJ, van Es W, Veltkamp M, Grutters JC, van Moersel CHM. Family history of pulmonary fibrosis impacts prognosis in patients with sarcoidosis. *ERJ Open Res*. 2025;11(1):00441-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00441-2024>.
- Asif H, Ribeiro Neto M, Culver D. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2023;40(3):e2023027. <https://doi.org/10.36141/svldl.v40i3.14830>.
- 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>.
- Singh P, Thampi G, Gupta K, Gangte N, Pattnaik B, Agrawal A, Kukreti R. Clinical efficacy and safety evaluation of drug therapies for the treatment of progressive fibrotic-interstitial lung diseases (PF-ILDs): a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Immunol*. 2025;21(8):1135–1170. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2025.2543473>.
- Kawanobe T, Yamaguchi T, Ishida Y, Sawahata M, Johkoh T, Kono C et al. Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis with honeycomb-like changes mimicking idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP) in the lower lobes: A case treated with anti-fibrotic therapy. *Intern Med*. 2025. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5537-25>.
- Agarwal P, Schlett CL, Bamberg F, Frye BC. Progressive pulmonary fibrosis: current perspectives in diagnostic imaging. *BJR Open*. 2025;7(1):tzaf018. <https://doi.org/10.1093/bjro/tzaf018>.
- Desai SR, Sivarasan N, Johansson KA, George PM, Culver D, Devaraj A et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(5):409–418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9).
- Hilberg O, Hoffmann-Vold AM, Smith V, Bouros D, Kilpeläinen M, Guiot J et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00597-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00597-2021>.
- Selroos O, Brattsand R. Inhaled budesonide and pulmonary sarcoidosis revisited. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2024;41(3):e2024037. <https://doi.org/10.36141/svldl.v41i3.15852>.
- Хамитов РФ, Жестков АВ, Визель АА, Федотов ВД. Исходы COVID-19: возможности медикаментозного лечения. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(5):104–111. [https://doi.org/VSKM.2021.14\(5\).104-111](https://doi.org/VSKM.2021.14(5).104-111).
- Khamitov RF, Zhestkov AV, Vizel AA, Fedotov VD. COVID-19 outcomes: drug treatment options. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(5):104–111. (In Russ.) [https://doi.org/VSKM.2021.14\(5\).104-111](https://doi.org/VSKM.2021.14(5).104-111).
- Hamzeh N, Li L, Barkes B, Huang J, Canono B, Gillespie M et al. The effect of an oral anti-oxidant, N-Acetyl-cysteine, on inflammatory and oxidative markers in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*. 2016;112:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.011>.
- Łyżwa E, Wakuliński J, Szturmowicz M, Tomkowski W, Sobiecka M. Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis-from pathogenesis to management. *J Clin Med*. 2025;14(7):2381. <https://doi.org/10.3390/jcm14072381>.
- Bączek K, Piotrowski WJ. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? *Front Pharmacol*. 2024;15:1445923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1445923>.

### **Вклад авторов:**

Концепция статьи – **А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, А.С. Перкина, И.Н. Трофименко, Г.Р. Шакирова**

Концепция и дизайн исследования – **А.А. Визель**

Написание текста – **А.А. Визель**

Сбор и обработка информации – **А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, А.С. Перкина, И.Н. Трофименко, Г.Р. Шакирова**

Обзор литературы – **И.Ю. Визель, И.Н. Трофименко, Г.Р. Шакирова**

Анализ материала – **А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, И.Н. Трофименко**

Редактирование – **А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, А.С. Перкина, И.Н. Трофименко**

Утверждение окончательного варианта статьи – **А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, И.Н. Трофименко**

### **Contribution of authors:**

Concept of the article – **Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI, Olga P. Baranova, Anastasya S. Perkina, Irina N. Trofimenko, Gulnaz R. Shakirova**

Study concept and design – **Aleksandr A. VizeI**

Text development – **Aleksandr A. VizeI**

Collection and processing of material – **Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI, Olga P. Baranova, Anastasya S. Perkina, Irina N. Trofimenko, Gulnaz R. Shakirova**

Literature review – **Irina Yu. VizeI, Irina N. Trofimenko, Gulnaz R. Shakirova**

Material analysis – **Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI, Olga P. Baranova, Irina N. Trofimenko**

Editing – **Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI, Olga P. Baranova, Anastasya S. Perkina, Irina N. Trofimenko**

Approval of the final version of the article – **Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI, Olga P. Baranova, Irina N. Trofimenko**

### **Информация об авторах:**

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; SPIN-код: 5918-5465; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

**Визель Ирина Юрьевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>; SPIN-код: 6000-3813; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

**Баранова Ольга Петровна**, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, доцент кафедры пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>; dr\_baranova@mail.ru

**Перкина Анастасия Сергеевна**, врач-пульмонолог, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-0351-1802>; anastasyaperkina@gmail.com

**Трофименко Ирина Николаевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>; tin11@mail.ru

**Шакирова Гульназ Ринатовна**, к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>; adeleashakirova@mail.ru

### **Information about the authors:**

**Aleksandr A. VizeI**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

**Irina Yu. VizeI**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

**Olga P. Baranova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Scientific Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Associate Professor of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>; dr\_baranova@mail.ru

**Anastasya S. Perkina**, Pulmonologist, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0351-1802>; anastasyaperkina@gmail.com

**Irina N. Trofimenko**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, mkr Yubileyny, Irkutsk, 664079, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>; tin11@mail.ru

**Gulnaz R. Shakirova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Phthisiopulmonology Department, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>; adeleashakirova@mail.ru

# Предикторы развития легочной гипертензии у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом

Н.В. Трушенко<sup>1,2</sup>, Ю.А. Левина<sup>1✉</sup>, [yu1999levina@gmail.com](mailto:yu1999levina@gmail.com), О.А. Суворова<sup>1</sup>, Г.В. Неклюдова<sup>1,2</sup>, Н.А. Царева<sup>1,2</sup>, А.В. Волков<sup>1,3</sup>, З.М. Мержоева<sup>1</sup>, М.А. Кулаева<sup>1</sup>, С.Н. Авдеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

## Резюме

**Введение.** Гиперчувствительный пневмонит (ГП) представляет собой интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), развивающееся у предрасположенных лиц в ответ на ингаляцию различных антигенов. Легочная гипертензия (ЛГ) является частым и прогностически неблагоприятным осложнением ГП, особенно при прогрессирующем фиброзном фенотипе заболевания. Неспецифичность клинической симптоматики и сложности диагностики существенно затрудняют своевременное выявление ЛГ у данной категории пациентов.

**Цель.** Оценить распространенность и выявить предикторы наличия ЛГ у пациентов с хроническим ГП.

**Материалы и методы.** Проведено наблюдательное продольное когортное исследование, в котором приняли участие 85 пациентов с установленным диагнозом «ГП». В ходе исследования проанализированы клинические показатели, данные компьютерной томографии грудной клетки высокого разрешения (ВРКТ), показатели газового состава артериальной крови, результаты теста с 6-минутной ходьбой (6МТХ), параметры функции внешнего дыхания и эхокардиографические характеристики.

**Результаты.** Пациенты были разделены на две группы с фиброзным (71,8%) и нефиброзным фенотипом (28,2%) ГП (фГП и нфГП соответственно). ЛГ была диагностирована у 42 (49,4%) пациентов: в подгруппе фГП – у 35 (57,4%) человек, в подгруппе нфГП – у 7 (29,2%). Наиболее значимыми предикторами развития ЛГ у пациентов с ГП были наличие фиброза легких по ВРКТ (ОШ 6,35 (95% ДИ 1,63–24,70),  $p = 0,008$ ) и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ОШ 3,72 (95% ДИ 1,0–13,6),  $p = 0,050$ ). Кроме того, риск наличия ЛГ увеличивался при возрасте старше 60 лет,  $SpO_2$  в конце 6МТХ менее 85%, дистанции в 6МТХ менее 390 м и при соотношении ФЖЕЛ/DLco  $> 1,5$ .

**Выводы.** ЛГ является распространенным заболеванием у пациентов с хроническим ГП, особенно с фиброзным фенотипом. Раннее выявление предикторов ЛГ необходимо для своевременной диагностики этого осложнения среди пациентов с ГП.

**Ключевые слова:** гиперчувствительный пневмонит, легочная гипертензия, правые отделы сердца, легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, предикторы

**Для цитирования:** Трушенко НВ, Левина ЮА, Суворова ОА, Неклюдова ГВ, Царева НА, Волков АВ, Мержоева ЗМ, Кулаева МА, Авдеев СН. Предикторы развития легочной гипертензии у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом. *Медицинский совет.* 2025;19(20):92–100. <https://doi.org/10.21518/ms2025-507>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Predictors of pulmonary hypertension in patients with hypersensitivity pneumonitis

Natalia V. Trushenko<sup>1,2</sup>, Iuliia A. Levina<sup>1✉</sup>, [yu1999levina@gmail.com](mailto:yu1999levina@gmail.com), Olga A. Suvorova<sup>1</sup>, Galina V. Nekludova<sup>1,2</sup>, Natalya A. Tsareva<sup>1,2</sup>, Alexander V. Volkov<sup>1,3</sup>, Zamira M. Merzhoeva<sup>1</sup>, Margarita A. Kulaeva<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup> Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

## Abstract

**Introduction.** Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an interstitial lung disease (ILD) that occurs in susceptible individuals in response to various inhaled antigens. Pulmonary hypertension (PH) is a common and unfavourable prognostic complication of HP, particularly in patients with the progressive fibrotic phenotype. Early detection of PH is significantly more difficult due to the non-specific nature of clinical symptoms and the complexity of diagnosis.

**Aim.** To estimate the prevalence of PH and to identify predictors of PH in patients with chronic HP.

**Materials and methods.** We conducted an observational longitudinal study that included 85 patients with an established diagnosis of HP. Clinical examination, high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest, arterial blood gases analyses, six-minute walking test (6MWT), pulmonary function tests, and echocardiography were performed.



**Results.** Patients were divided into groups with fibrotic (71.8%) and nonfibrotic phenotype (28.2%) of HP (fHP and nfHP). PH was diagnosed in 42 patients (49.4%): 35 (57.4%) in the fHP subgroup and 7 (29.2%) in the nfHP subgroup. The most significant predictors of PH development in patients with HP were the presence of pulmonary fibrosis on HRCT (OR 6.35 (95% CI 1.63–24.70),  $p = 0.008$ ) and a history of cardiovascular diseases (OR 3.72 (95% CI 1.0–13.6),  $p = 0.050$ ). Furthermore, the likelihood of developing PH rises with age over 60 years,  $SpO_2$  levels at the end of the 6MWT below 85%, the distance covered in the 6MWT less than 390 metres, and a FVC/DLco ratio greater than 1.5.

**Conclusions.** PH is a common condition in patients with chronic HP, especially with the fibrotic phenotype. Early detection of the PH predictors is necessary for the timely diagnosis of this complication of HP.

**Keywords:** hypersensitivity pneumonitis, pulmonary hypertension, right heart, pulmonary fibrosis, interstitial lung diseases, predictors

**For citation:** Trushenko NV, Levina IuA, Suvorova OA, Nekludova GV, Tsareva NA, Volkov AV, Merzhoeva ZM, Kulaeva MA, Avdeev SN. Predictors of pulmonary hypertension in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(20):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-507>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различным патогенезом, объединенных общими чертами: диффузным поражением легочной паренхимы, рестриктивными изменениями, нарушением газообмена и частым развитием прогрессирующего легочного фиброза [1].

Легочная гипертензия (ЛГ) – хорошо известное и прогностически неблагоприятное осложнение ИЗЛ [2]. Многочисленные исследования подтверждают, что наличие ЛГ значительно увеличивает риск смертности, частоту госпитализаций и уровень инвалидизации у этой группы пациентов [3–5]. При этом даже легкая форма ЛГ существенно ухудшает прогноз пациентов с ИЗЛ [6]. Показательно, что выживаемость пациентов с ЛГ на фоне ИЗЛ ниже, чем у больных с ЛГ, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или синдромом обструктивного апноэ сна [7, 8].

Распространенность ЛГ у пациентов с ИЗЛ широко варьирует, что обусловлено гетерогенностью этиопатогенеза, тяжестью поражения легких, а также различиями в методах диагностики ЛГ. Механизмы формирования ЛГ при ИЗЛ разнообразны и включают гипоксическую вазоконстрикцию, эндотелиальную дисфункцию, генетическую предрасположенность и изменения иммунной системы [6, 9].

Большинство исследований показывают высокую распространенность ЛГ среди пациентов с ИЗЛ, ожидающих трансплантацию легких, – от 40 до 84% [10, 11]. При идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) распространенность ЛГ составляет 8–15% на момент постановки первичного диагноза, увеличивается до 29–46% при обследовании кандидатов на трансплантацию легких, достигая пика (до 86%) непосредственно накануне процедуры трансплантации легких [12]. В то же время ЛГ обнаруживается и у пациентов с ИЗЛ без гипоксемии, имеющих легкое или умеренное нарушение функции внешнего дыхания [13].

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – иммунологически обусловленное заболевание легких, возникающее у лиц, sensibilizированных к ингаляционным антигенам. Согласно современным рекомендациям, ГП классифицируется на

два фенотипа: нефибротический и фибротический в зависимости от наличия фиброза по данным гистологического исследования или высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) органов грудной клетки [14].

Распространенность ЛГ среди пациентов с ГП составляет примерно 20–50% [2, 15, 16]. Наличие ЛГ у пациентов с ГП ассоциируется с высокой смертностью (58–63%) и средней медианой выживаемости 8–23 мес. (против 98 мес. в группе без ЛГ,  $p = 0.003$ ) [17–19].

Клинически ЛГ проявляется симптомами, схожими с проявлениями ИЗЛ: одышкой, утомляемостью и ограничением физической активности. Это ведет к поздней диагностике ЛГ вплоть до появления признаков декомпенсации правого желудочка (ПЖ) [1]. Дополнительным препятствием для ранней диагностики служат ограничения инструментальных методов – инвазивность и высокая стоимость катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Несмотря на то что трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) демонстрирует статистически значимую корреляцию с данными КПОС и может применяться для скрининга, ее диагностическая точность остается недостаточной для окончательной постановки диагноза [20–22].

В этих условиях важное значение приобретает определение маркеров, ассоциированных с развитием ЛГ у пациентов с ИЗЛ. Обсуждается роль признаков легочного фиброза по высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) грудной клетки, выраженное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco), чрезмерная десатурация при тесте с шестиминутной ходьбой (6МТХ), а также резкое усиление одышки при отсутствии объективного ухудшения функции внешнего дыхания [16, 23]. Однако большинство исследований посвящено изучению ЛГ при ИЛФ, в то время как проблема ЛГ у пациентов с ГП остается малоизученной.

Таким образом, изучение распространенности и клинических маркеров ЛГ у пациентов с ГП является актуальной задачей для клинической практики.

**Цель** настоящего исследования состояла в определении распространенности ЛГ и нарушений функции ПЖ у пациентов с разными фенотипами ГП и идентификации предикторов наличия ЛГ у пациентов с ГП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное продольное исследование на базе Клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Все участники дали письменное информированное согласие.

В исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с верифицированным диагнозом «ГП». Диагноз был установлен мультидисциплинарной комиссией в соответствии с международными клиническими рекомендациями ATS/JRS/ALAT (2020 г.) [14]. Постановка диагноза основывалась на комплексной оценке клинической картины, данных анамнеза, результатов визуализации (ВРКТ органов грудной клетки) и при наличии – результатов гистологического исследования биоптатов и цитологического анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). В соответствии с современной классификацией все пациенты были распределены по фенотипам: нефибротический (нфГП) и фибротический (фГП) вариант ГП. В группе фГП дополнительно была выделена подгруппа с рентгенологическим и/или морфологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Критериями исключения служили наличие сопутствующей патологии: ХОБЛ, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ), активный онкологический процесс (включая первичный рак легких или метастатическое поражение легочной ткани), а также пневмонии на момент включения в исследование. Медицинская документация тщательно проверялась для исключения известных причин ЛГ, таких как перенесенная тромбоэмболия легочной артерии, ВИЧ-инфекция, системные заболевания соединительной ткани, хронические заболевания печени с портальной гипертензией и прием лекарственных препаратов, увеличивающих вероятность наличия ЛГ.

Анализировались демографические, клинические показатели и данные функциональных тестов: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, одышка (mMRC), сатурация ( $SpO_2$ ), коморбидность (индекс Чарлсона), выраженность кашлевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), наличие цианоза, отеков и «барабанных палочек», показатели 6MTX. Функция легких оценена по стандартам ATS-ERS (спирометрия, бодиплетизмография, DLco) с расчетом процентов от должных значений (Global Lung Function Initiative) [24]. На их основе рассчитан индекс/стадия GAP.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на аппарате Philips EPIQ 7 с оценкой размеров и соотношения ПЖ/ЛЖ, площади правого предсердия (ПП), систолического давления легочной артерии (СДЛА) (рассчитанного по регургитации на трехстворчатом клапане по уравнению Бернулли, с порогом  $\geq 35$  мм рт. ст. для диагностики ЛГ), систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion – TAPSE) и соотношения TAPSE/СДЛА, фракции выброса ЛЖ,

а также диастолической функции ПЖ на основе соотношения пика Е к пику А (Е/А) трехстворчатого клапана и дополнительных критериев. Все измерения проводились согласно стандартным рекомендациям [25–28].

Статистический анализ выполнен с использованием критерия Шапиро – Уилка для оценки нормальности распределения. Данные представлены как медианы (межквартильный размах) для непрерывных переменных и как частоты (%) для категориальных. Сравнения между группами проведены с помощью U-критерия Манна – Уитни, точного критерия Фишера или  $\chi^2$ . Для выявления предикторов ЛГ использован одномерный и многомерный логистический регрессионный анализ с расчетом отношений шансов (ОШ) и 95%-ных доверительных интервалов (ДИ). Диагностическая ценность предикторов оценена с помощью ROC-анализа (площадь под кривой – AUC, 95% ДИ, расчет чувствительности и специфичности). Статистическая значимость установлена при  $p < 0,05$ . Обработка данных проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 26 (Chicago, IL, USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошло 85 пациентов – 24 пациента с нфГП и 61 пациент с фГП, 31 (50,8%) из которых составили больные с паттерном ОИП по ВРКТ.

На момент включения в исследование диагноз «ЛГ», согласно данным медицинской документации, был установлен у 28 из 85 пациентов (32,9%): 22 пациента (36,1%) – в группе фГП и 6 пациентов (25%) – в группе нфГП. После проведения экспертной ЭхоКГ частота выявления ЛГ возросла и была подтверждена у 42 пациентов (49,4%): 35 пациентов (57,4%) – с фГП и 7 пациентов (29,2%) – с нфГП.

Пациенты с фГП отличались от пациентов с нфГП более старшим возрастом ( $p = 0,0001$ ), большей интенсивностью одышки по шкале mMRC ( $p = 0,048$ ), более тяжелой стадией по шкале GAP ( $p = 0,003$ ), а также худшими результатами 6MTX – пройденной дистанцией ( $p = 0,006$ ) и значением  $SpO_2$  в конце теста ( $p = 0,016$ ). Обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий по показателям форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и общей емкости легких (ОЕЛ) при более низком значении DLco (37,5 (29,8–55) при фГП vs. 55,5 (43,5–61) % должн. при нфГП,  $p = 0,010$ ) и ФЖЕЛ/DLco (1,57 (1,33–2,11) при фГП vs. 1,31 (1,09–1,49) при нфГП,  $p = 0,005$ ) у пациентов с наличием признаков фиброза по ВРКТ.

При сравнении ЭхоКГ-параметров пациенты с фГП и нфГП значительно различались по следующим характеристикам: СДЛА (40 (34–51) vs. 33 (25–41) мм рт. ст. соответственно,  $p = 0,005$ ), TAPSE (23 (21–24) vs. 24,5 (23–25,8) мм соответственно,  $p = 0,028$ ), TAPSE/СДЛА (0,53 (0,45–0,62) vs. 0,69 (0,53–0,88) соответственно,  $p = 0,002$ ), характеристике диастолической дисфункции ПЖ (Е/А на трикуспидальном клапане) (0,72 (0,70–0,86) vs. 1,6 (1,0–1,6) соответственно,  $p = 0,001$ ). В то же время достоверных отличий по объему и давлению в левом предсердии (ЛП), размеру ЛЖ, фракции выброса (ФВ), критериям диастолической дисфункции ЛЖ не выявлено (таблица).

● **Таблица.** Сравнительная характеристика пациентов с фибротическим и нефибротическим фенотипом гиперчувствительного пневмонита

● **Table.** Comparative analysis of patients with fibrotic and non-fibrotic phenotypes of hypersensitivity pneumonitis

Параметр	Фибротический ГП Медиана (IQR)/Частоты	Нефибротический ГП Медиана (IQR)/Частоты	P
Возраст, лет	<b>65 (57–69)</b>	<b>49 (41–58)</b>	<b>0,0001</b>
Стаж заболевания, мес.	12 (2–36)	5 (0–36)	0,153
Пол (м/ж)	24 (39,3%)/37 (60,7%)	5 (20,8%)/19 (79,2%)	0,105
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 (24,3–32,3)	27,3 (22,7–29,2)	0,250
ИКЧ, пачка/лет	15,5 (9,5–33,8)	15,0 (8,0–20,0)	0,389
GAP, баллы	<b>3 (3–4,2)</b>	<b>2 (1,8–3)</b>	<b>0,001</b>
GAP, стадия	<b>1,5 (1–2)</b>	<b>1 (1–1)</b>	<b>0,003</b>
mMRC, баллы	<b>3 (2–4)</b>	<b>2 (1–3)</b>	<b>0,048</b>
Кашель ВАШ, баллы	5 (2–7)	2 (1–7)	0,755
Цианоз, n (%)	7 (11,5%)	1 (4,2%)	0,300
Отеки, n (%)	7 (11,5%)	1 (4,2%)	0,322
Барабанные палочки, n (%)	18 (29,5%)	3 (12,5%)	0,099
ССЗ, n (%)	<b>28 (45,9%)</b>	<b>4 (16,7%)</b>	<b>0,007</b>
Индекс Чарлсона, баллы	<b>4 (4–5,3)</b>	<b>3 (2–5)</b>	<b>0,012</b>
Дистанция 6МТХ, м	<b>332 (225–468)</b>	<b>443 (400–520)</b>	<b>0,006</b>
SpO <sub>2</sub> в начале 6МТХ, %	94 (92–96)	94,5 (93–97)	0,239
SpO <sub>2</sub> в конце 6МТХ, %	<b>85 (79–88)</b>	<b>88 (84–92)</b>	<b>0,016</b>
ФЖЕЛ, % должн.	65,5 (52,0–79,0)	68,5 (52,0–81,0)	0,862
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	70,0 (55,3–84,8)	71,5 (57,0–83,8)	0,838
ОЕЛ, % должн.	67,0 (51,0–77,0)	67,0 (58,3–85,8)	0,147
DLco, % должн.	<b>37,5 (29,8–55,0)</b>	<b>55,5 (43,5–61,0)</b>	<b>0,010</b>
ФЖЕЛ/DLco	<b>1,57 (1,33–2,11)</b>	<b>1,31 (1,09–1,49)</b>	<b>0,005</b>
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	63,5 (58,8–72,9)	74,9 (58,8–86,3)	0,312
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	37,9 (34,6–41,5)	36,5 (32,6–41,3)	0,381
Дилатация ПЖ, n (%)	9 (14,8%)	0	0,067
ДилатацияПП, n (%)	9 (14,8%)	0	0,060
Линейный размер ПЖ, мм	38,0 (35,5–39,3)	37,0 (35,0–38,0)	0,112
Линейный размер ЛЖ, мм	43,0 (43,0–47,0)	43,0 (43,0–46,0)	0,867
ПЖ/ЛЖ	0,84 (0,78–0,90)	0,81 (0,75–0,86)	0,120
ПлощадьПП, см <sup>2</sup>	15,3 (13,4–18,5)	15,0 (13,0–16,5)	0,522
ОбъемЛП, мл	51,0 (45,0–57,0)	48,5 (44,5–54,5)	0,595
ТК Е/А	<b>0,72 (0,70–0,86)</b>	<b>1,6 (1,0–1,6)</b>	<b>0,001</b>
Диаметр ЛА > 25, n (%)	7 (11,5%)	0	0,052
СДЛА, мм рт. ст.	<b>40 (34–51)</b>	<b>33 (25–41)</b>	<b>0,005</b>
TAPSE, мм	<b>23,0 (21,0–24,0)</b>	<b>24,5 (23,0–25,8)</b>	<b>0,028</b>
TAPSE/СДЛА	<b>0,53 (0,45–0,62)</b>	<b>0,69 (0,53–0,88)</b>	<b>0,002</b>
Легочная гипертензия, n (%)	<b>35 (57,4%)</b>	<b>7 (29,2%)</b>	<b>0,014</b>
ФВ, %	<b>62 (61–63)</b>	<b>65 (63–67)</b>	<b>0,001</b>

Примечание: ИКЧ – индекс курящего человека, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 сек, PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови, PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ЛА – легочная артерия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса

При разделении когорты пациентов с фГП на группы, в зависимости от наличия ОИП-подобного паттерна по данным ВРКТ, статистически значимые различия, по сравнению с группой не-ОИП фиброза, были установлены только по продолжительности заболевания (24 (5–60) vs. 4 (1–24) мес.,  $p = 0,020$ ). Достоверных различий по основным клиническим характеристикам, показателям функции легких, ЭхоКГ выявлено не было.

Сравнение всех пациентов с ГП по степени тяжести на 1-й и 2–3-й стадии по шкале GAP выявило достоверные различия по уровню СДЛА (37 (31–42) vs. 44 (38–55) мм рт. ст. соответственно,  $p = 0,040$ ) и дисфункции правых отделов сердца: TAPSE (24 (22–25) vs. 22 (22–24) мм соответственно,  $p = 0,023$ ), TAPSE/СДЛА (0,63 (0,51–0,76) vs. 0,50 (0,44–0,58) соответственно,  $p = 0,015$ ), соотношение Е/А на трикуспидальном клапане (0,92 (0,80–1,45) vs. 0,77 (0,70–0,80) соответственно,  $p = 0,020$ ).

При этом при разделении пациентов с ГП по индексу оксигенации ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) более или менее 300 мм рт. ст. достоверных отличий по СДЛА не выявлено, хотя в группе с  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  менее 300 мм рт. ст. был меньше уровень TAPSE (22 (21–25) vs. 25 (23–25) мм соответственно,  $p = 0,030$ ) и меньше соотношение Е/А на трикуспидальном клапане (0,67 (0,59–0,79) vs. 1,00 (0,78–1,15) соответственно,  $p = 0,050$ ).

Предикторами наличия у пациентов ЛГ, согласно результатам одновариантной логистической регрессии, были следующие факторы: возраст (ОШ 1,1 (95% ДИ: 1,0–1,1),  $p = 0,005$ ), КТ-признаки фиброза по данным ВРКТ органов грудной клетки (ОШ 5,5 (95% ДИ: 1,73–17,60),  $p = 0,004$ ), наличие у пациента барабанных палочек (ОШ 5,3 (95% ДИ: 1,1–26,1),  $p = 0,040$ ), индекс ФЖЕЛ/DLco (ОШ 3,9 (95% ДИ: 1,1–14,9),  $p = 0,040$ ), значения  $\text{SpO}_2$  в конце 6МТХ (ОШ 0,82 (95% ДИ: 0,70–0,96),  $p = 0,010$ ), пройденная дистанция в 6МТХ (ОШ 0,99 (95% ДИ: 0,98–0,99),  $p = 0,007$ ), анамнестические указания на наличие ССЗ (ОШ 3,82 (95% ДИ: 1,1–12,9),  $p = 0,030$ ).

При выполнении мультивариантного регрессионного анализа показано, что наиболее значимыми предикторами развития ЛГ являются признаки фиброза по ВРКТ ОГК (ОШ 6,35 (95% ДИ: 1,63–24,70),  $p = 0,008$ ) и наличие ССЗ в анамнезе (ОШ 3,72 (95% ДИ: 1,0–13,6),  $p = 0,050$ ).

ROC-анализ показал, что основными предикторами наличия ЛГ у пациентов с ГП являются возраст старше 60 лет (Se 65,0%, Sp 70,0%, AUC 0,719 (95% ДИ: 0,58–0,86),  $p = 0,006$ ),  $\text{SpO}_2$  в конце 6МТХ менее 85% (Se 84,6%, Sp 55,2%, AUC 0,757 (95% ДИ: 0,61–0,91),  $p = 0,008$ ), дистанция в 6МТХ менее 390 м (Se 83,3%, Sp 70,4%, AUC 0,844 (95% ДИ: 0,71–0,97),  $p = 0,001$ ), ФЖЕЛ/DLco > 1,5 (Se 63,9%, Sp 72,2%, AUC 0,694 (95% ДИ: 0,55–0,84),  $p = 0,02$ ) (рисунок).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашего исследования ЛГ была выявлена у 42 (49,4%) пациентов с ГП, причем у 35 (83,3%) из них наблюдалась фГП. TAPSE является наиболее простым и распространенным методом оценки функции ПЖ. В ходе исследования мы не обнаружили значимого уменьшения TAPSE

(менее 16 мм) ни у одного пациента. Показатель TAPSE/СДЛА является неинвазивным косвенным индикатором соответствия работы ПЖ и артериального сопротивления малого круга кровообращения [29]. Установленный прогностический порог равен 0,36 [30–32]. Нарушенная связь между работой правого желудочка и давлением в легочном стволе отмечается при снижении TAPSE/СДЛА менее 0,55 [33]. Такое снижение также может служить самостоятельным предиктором развития ЛГ [27]. Согласно нашим данным, уменьшение показателя TAPSE/СДЛА менее 0,55 отмечено у 27 (31,8%) пациентов, тогда как уменьшение менее 0,36 имело место только у 5 пациентов (5,9%).

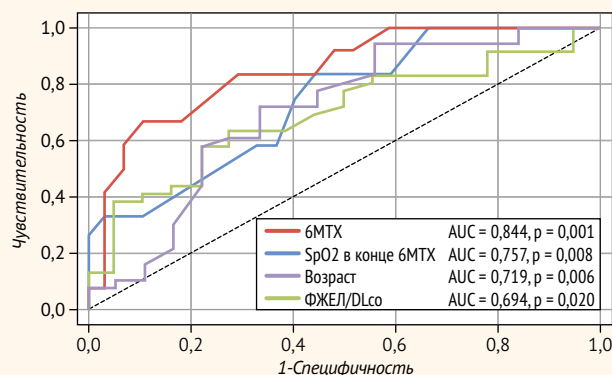
На текущий момент опубликованы единичные работы, посвященные изучению ЛГ у пациентов с ГП, которые демонстрируют сопоставимую с полученными нами данными распространенность ЛГ. Так, в работе R.K.F. Oliveira et al., прекапиллярная ЛГ, по данным КПОС, выявлена у 22 из 50 (44%) пациентов с хроническим ГП [15]. Похожие результаты получены в исследовании, проведенном M. Dybowska et al., где ЛГ была зафиксирована у 26 из 70 (37%) пациентов с ГП [2]. Однако в недавно опубликованном исследовании M.A. Elnady et al. частота ЛГ, по данным ЭхоКГ, оказалась немного ниже – 28,3% [16].

Особое внимание заслуживает полученная нами значительная разница в частоте обнаружения ЛГ, по данным анамнеза и медицинской документации, на момент включения пациентов в исследование и по результатам обследования в экспертном центре – 32,9% против 49,4%. Проблему диагностики ЛГ у пациентов с ГП иллюстрируют и данные J. Wälscher et al., которые показали, что частота ЛГ, по данным медицинской документации у пациентов с хроническим ГП, составила 9,5% (20 из 211 пациентов), что значительно ниже, чем частота обнаружения ЛГ при прицельном обследовании пациентов [2, 15, 19].

В исследуемой нами когорте пациентов при сравнении фГП и нфГП доля пациентов с ЛГ среди пациентов с фГП оказалась значительно выше (57,4% против 29,2%,  $p = 0,014$ ). Обнаружены существенные различия при сравнении СДЛА, TAPSE и соотношения TAPSE/СДЛА между

● **Рисунок.** ROC-кривая: предикторы развития легочной гипертензии при гиперчувствительном пневмоните (возраст,  $\text{SpO}_2$  в конце 6МТХ, дистанция в 6МТХ, ФЖЕЛ/DLco)

● **Figure.** ROC-curve: predictors of pulmonary hypertension in hypersensitivity pneumonitis (age,  $\text{SpO}_2$  at the end of the 6MWT, the 6-minute walk distance, FVC/DLco)





группами фГП и нфГП. Согласно нашим данным, дилатация ПП и ПЖ была выявлена у 9 (14,8%) пациентов, причем у всех имелся фибротический тип ГП.

Недавно опубликованное исследование M.A. Elnady et al. показало, что пациенты с ГП и ЛГ отличаются от пациентов без ЛГ преобладанием фиброза легких по данным ВРКТ грудной клетки [16]. J. Wälscher et al. установили ассоциацию ЛГ с наличием паттерна ОИП у пациентов с ГП [19]. Наше исследование показало, что наличие признаков легочного фиброза по ВРКТ являлось значимым фактором риска наличия ЛГ у пациентов с ГП, в то время как наличие сотового легкого существенно не влияло на распространенность ЛГ у этих пациентов.

Некоторые эксперты предполагают, что фиброзная перестройка тканей, выявленная по ВРКТ и/или по данным биопсии, играет важную роль в этиопатогенезе ЛГ при ИЗЛ [4]. Вместе с тем не у всех пациентов с легочным фиброзом развивается ЛГ. R.K.F. Oliveira et al. не смогли выявить взаимосвязь между гистологическими особенностями и наличием ЛГ у пациентов с ГП [15]. По данным M. Dybowska et al., среди пациентов с ЛГ доля тех, кто имел фибротический фенотип, статистически не отличалась от доли аналогичных пациентов без ЛГ (66% против 61%). Однако авторы отмечают, что среди пациентов с повышением СДЛА выше 50 мм рт. ст. все случаи приходились исключительно на группу с фГП [2].

В нашем исследовании значительное влияние на функцию ПЖ и развитие ЛГ оказывала тяжесть функциональных нарушений и низкий кислородный статус (десатурация при проведении 6МТХ). Также обнаружена взаимосвязь с наличием сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы, частота которых была выше у пациентов с фибротическим фенотипом, хотя значительных различий в ключевых эхокардиографических показателях, отражающих функцию ЛЖ, выявлено не было.

При сравнении пациентов с ГП, в зависимости от стадии тяжести по шкале GAP, выявлены значимые различия в основных показателях, характеризующих ЛГ и функцию ПЖ, что подтверждает важность этой шкалы как с прогностической точки зрения, так и для комплексной оценки риска развития осложнений. Шкала GAP, включающая функциональные показатели (ФЖЕЛ, DLco), является хорошо изученным прогностическим инструментом при ИЛФ. Ранее была продемонстрирована ее обратная корреляция с выживаемостью и прямая связь с тяжестью ЛГ у пациентов с ИЛФ [34, 35].

Согласно C.J. Lettieri et al., комбинация снижения DLco менее 40% от нормы, потребности в дополнительном кислороде и уменьшении дистанции в 6МТХ служили предикторами ЛГ у пациентов с ИЛФ [4]. Этот пороговый уровень DLco как один из предикторов ЛГ при ИЗЛ был подтвержден и R. Parikh et al. [36]. H.F. Nadrous et al., продемонстрировали наибольшую зависимость между СДЛА и уровнем DLco [3]. R.K.F. Oliveira et al. показали, что снижение ФЖЕЛ менее 60% от нормального значения, снижение PaO<sub>2</sub> менее 70 мм рт. ст. и снижение DLco менее 50% должн. являлись значимыми предикторами развития ЛГ у пациентов с ГП, причем при многомерном регрессионном анализе наибольшее значение имели показатели ФЖЕЛ и PaO<sub>2</sub> [15].

Однако ряд исследований показал отсутствие взаимосвязи между ЛГ и функциональными параметрами при ИЗЛ. S.D. Nathan et al. сообщили, что не было установлено значимой корреляции между показателями ФЖЕЛ, DLco и их соотношением с СДЛА [37]. D.A. Zisman et al. показали, что пациенты с ИЛФ и ЛГ значительно отличались от пациентов с ИЛФ без ЛГ по параметрам DLco, соотношению ФЖЕЛ/DLco, дистанции 6МТХ, SpO<sub>2</sub> в покое, но не различались по показателям ФЖЕЛ и признакам ЛГ по ВРКТ ОГК [20].

Соотношение ФЖЕЛ/DLco продемонстрировало свое значение в диагностике ЛГ в ряде исследований у пациентов с ИЗЛ [38–40]. Было высказано предположение, что в случаях склеродермии коэффициент ФЖЕЛ/DLco > 1,6 может оказаться полезным для диагностики ЛГ независимо от степени вовлечения паренхимы легких [41]. Концептуально высокие значения этого коэффициента могут свидетельствовать о том, что DLco снижается несоразмерно тяжести интерстициального фиброза, оцениваемого по ФЖЕЛ [42]. У пациентов с ИЗЛ непропорциональное снижение DLco по отношению к ФЖЕЛ может указывать на наличие сопутствующей ЛГ, поскольку DLco снижается как при ИЗЛ, так и при изолированной ЛГ [43]. Были опубликованы различные пороговые значения для пациентов с ИЗЛ в отношении ФЖЕЛ/DLco, колеблющиеся от 1,4 до 2,2 [44]. В работах, посвященных созданию прогностических моделей повышения СДЛА у пациентов с ИЛФ, значимый вклад оказывали ФЖЕЛ/DLco и показатели кислородного статуса (SpO<sub>2</sub> и PaO<sub>2</sub> в покое) [20, 42].

Тем не менее данные о значимости этого показателя, включая результаты среди пациентов с ГП, остаются противоречивыми [2, 45]. Наше исследование показало, что соотношение ФЖЕЛ/DLco было значительно выше у пациентов с ЛГ, и одномерный регрессионный анализ подтвердил значимость этого показателя как предиктора ЛГ, однако значимость данного показателя не подтвердилась в многомерном регрессионном анализе.

В нашем исследовании пациенты с ЛГ значимо отличались от пациентов без ЛГ только по уровню SpO<sub>2</sub> в конце теста 6МТХ. Однако показатель PaO<sub>2</sub> не являлся значимым предиктором развития ЛГ у наших пациентов. Кроме того, при сравнении групп пациентов с PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 мм рт. ст. и PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≥ 300 мм рт. ст. мы не обнаружили значимых различий в уровнях СДЛА.

Многие исследования указывают на роль гипоксемии как предиктора развития ЛГ у пациентов с ИЗЛ. Так, M.A. Elnady et al. показали, что у пациентов с ЛГ и ГП уровень PaO<sub>2</sub> был значительно ниже (52,8 ± 10,4 vs. 75,3 ± 11,7 мм рт. ст., p < 0,001) [16]. Вместе с тем ЛГ была зарегистрирована и у пациентов без гипоксемии. Это подтверждает тот факт, что развитие ЛГ при ИЗЛ не всегда объясняется исключительно наличием гипоксемии и степенью повреждения легочной паренхимы.

Мы выяснили, что легочная гипертензия оказывает значительное влияние на толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с ГП, что проявлялось меньшей пройденной дистанцией и уровнем SpO<sub>2</sub> в конце 6МТХ у пациентов с ЛГ.

В исследовании M. Dybowska et al. выявлено значительное ухудшение основных показателей 6МТХ

у пациентов с ГП в присутствии ЛГ: сокращение дистанции (441,2 vs. 511,9 м,  $p = 0,006$ ), а также более выраженная степень десатурации (11,1% vs. 5,8%,  $p = 0,001$ ). Авторы выделили пороговые значения предикторов ЛГ у пациентов с ГП: дистанция 6MTX < 455 м и степень десатурации за время теста > 8% [2]. R. Parikh et al. предположили, что одним из предикторов ЛГ у пациентов с ИЗЛ является уменьшение пройденной дистанции в 6MTX < 350 м [36]. Эти данные соотносятся с нашими результатами, определившими пороговый уровень дистанции в 6MTX < 390 м, а также снижение  $SpO_2$  в конце теста < 85%.

Одновременно следует отметить ограничения использования теста 6MWT в качестве диагностического инструмента, поскольку причины, лежащие в основе ограничения физической активности, не могут быть однозначно определены на основе данных, собранных в ходе тестирования [44].

Настоящее исследование показало, что пациенты с ЛГ при ГП отличались от пациентов без ЛГ по частоте сопутствующих ССЗ. Более того, наличие в анамнезе ССЗ было значимым предиктором наличия ЛГ и по данным регрессионного анализа. Данный факт крайне важно учитывать, поскольку в реальной практике пациенты с ИЗЛ часто являются пожилыми людьми с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (такой как артериальная гипертензия, мерцательная аритмия и ишемическая болезнь сердца) [17, 46]. Важно отметить, что данная ассоциация была выявлена, несмотря на исключение пациентов с явной систолической или диастолической дисфункцией ЛЖ и отсутствие различий в основных эхокардиографических параметрах между группами.

Патогенез ЛГ при ИЗЛ выходит за рамки простого следствия фиброза и гипоксической вазоконстрикции. Со-временные данные указывают на ключевую роль эндотелиальной дисфункции, ремоделирования легочных артерий и нарушения молекулярных путей (снижение VEGF и экспрессии BMPR2). Эти процессы тесно связаны с прогрессированием фиброза, указывая на то, что сосудистая патология может быть не только следствием, но и активным участником развития ИЗЛ, что подчеркивает сложность и многогранность ее механизмов [6, 9, 43, 47].

## ВЫВОДЫ

Наши результаты демонстрируют широкую распространенность ЛГ среди пациентов с ГП, особенно среди пациентов с фибротическим типом и более тяжелой стадией по шкале GAP. В то же время в повседневной клинической практике наблюдается гиподиагностика ЛГ у пациентов с ГП. Наши результаты подтвердили значимость параметров теста 6MTX, особенно десатурации во время теста, соотношения ФЖЕЛ/DLco и признаков фиброза по данным ВРКТ как предикторов наличия ЛГ у пациентов с ГП.

Полученные результаты подчеркивают, что развитие ЛГ при ГП не всегда может быть объяснено только наличием и степенью тяжести гипоксемии. Представленные нами данные свидетельствуют о сложном многокомпонентном механизме развития ЛГ у пациентов с ГП, который требует более глубокого дальнейшего изучения этой проблемы.

Поступила / Received 19.09.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2025  
Принята в печать / Accepted 09.10.2025

## Список литературы / References

- Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1357–1367. <https://doi.org/10.1183/09031936.00171307>.
- Dybowska M, Barańska I, Franczuk M, Skoczylas A, Szturmowicz M. Echocardiographic signs of pulmonary hypertension in patients with newly recognized hypersensitivity pneumonitis, prevalence and clinical predictors. *J Thorac Dis*. 2021;13(7):3988–3997. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-130>.
- Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2393–2399. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2393>.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):746–752. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.746>.
- Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132(3):998–1006. <https://doi.org/10.1378/chest.06-3087>.
- Nathan SD, Stinchon MR Jr, Atcheson S, Simone L, Nelson M. Shining a spotlight on pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease care: The latest advances in diagnosis and treatment. *J Manag Care Spec Pharm*. 2025;31(1-a Suppl):S2–S17. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2025.31.1-a.s2>.
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945–955. <https://doi.org/10.1183/09031936.00078411>.
- Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>.
- George PM, Mitchell JA. Defining a pathological role for the vasculature in the development of fibrosis and pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;317(4):L431–L433. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00330.2019>.
- Papakosta D, Pitsiou G, Daniil Z, Dimadi M, Stagaki E, Rapti A et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with physiological parameters. *Lung*. 2011;189:391–399. <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9304-5>.
- Castria D, Refini RM, Bargagli E, Mezzasalma F, Pierli C, Rottoli P. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: prevalence and clinical progress. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(3):681–689. <https://doi.org/10.1177/039463201202500314>.
- Heresi G, Dean B, Wu B, Lee H, Sketch MR, Stafkey-Mailey D et al. Burden of illness in patients with pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: a real-world analysis. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):335. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03141-3>.
- Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013;85(6):456–463. <https://doi.org/10.1159/000345221>.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/ERS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):36–69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>.
- Oliveira RKF, Pereira CAC, Ramos RP, Ferreira EV, Messina CM, Kuranishi LT et al. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014;44(2):415–424. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010414>.
- Elnady MA, Elkorashy R, Nabil A, Ibrahim EK. Predictors of pulmonary hypertension in patients with hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2023;23:61. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02347-1>.
- Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Höffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung*. 2012;190(3):295–302. <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9361-9>.
- Tornyos A, Trinker M, Foris V, Pfeiffer S, Odler B, Douschan P et al. Pulmonary hypertension in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl. 60):PA2450. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA2450>.
- Wälscher J, Gross B, Morisset J, Johansson KA, Vasakova M, Bruhwiler J, Kreuter M. Comorbidities and survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res*. 2020;21:12. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1283-8>.

20. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggar R, Lynch JP 3rd, Ardehali A, Karlamangla AS. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101(10):2153–2159. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.012>.
21. Rahaghi FF, Kolaitis NA, Adegunsoye A, de Andrade JA, Flaherty KR, Lancaster LH et al. Screening Strategies for Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Disease: A Multidisciplinary Delphi Study. *Chest*. 2022;162(1):145–155. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.02.012>.
22. Ang HL, Schulte M, Chan RK, Tan HH, Harrison A, Ryerson CJ, Khor YH. Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2024;166(4):778–792. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.04.025>.
23. Fiorentù G, Bernardinello N, Giulianelli G, Cocconcini E, Balestro E, Spagnolo P. Pulmonary Hypertension Associated with Interstitial Lung Disease (PH-ILD): Back to the Future. *Adv Ther*. 2025;42(4):1627–1641. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03129-3>.
24. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller M, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60:2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>.
25. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70(4):657–662. <https://doi.org/10.1161/01.cir.70.4.657>.
26. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua LQ, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>.
27. Colalillo A, Hoffmann-Vold AM, Pellicano C, Romaniello A, Gabrielli A, Hachulla E et al. The role of TAPSE/sPAP ratio in predicting pulmonary hypertension and mortality in the systemic sclerosis EUSTAR cohort. *Autoimmun Rev*. 2023;22(4):103290. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103290>.
28. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
29. Kazmierczyk R, Kazmierczyk E, Knapp M, Sobkowicz B, Malek LA, Blaszcak P et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Predicting Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *J Clin Med*. 2021;10(13):2995. <https://doi.org/10.3390/jcm10132995>.
30. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Naeije R, Rieth A et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;266:229–235. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.053>.
31. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):e009047. <https://doi.org/10.1161/circimaging.119.009047>.
32. Fauvel C, Raitiere O, Boucly A, De Groote P, Renard S, Bertona J et al. Interest of TAPSE/sPAP ratio for noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(12):1761–1772. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.09.005>.
33. Huston JH, Maron BA, French J, Huang S, Thayer T, Farber-Eger EH et al. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function. *JAMA Cardiol*. 2019;4(11):1112–1121. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3345>.
34. Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, Nagano H, Nei Y, Yamashiro S, Tamaki H. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with gender, age, and physiology staging at Okinawa Chubu Hospital. *J Thorac Dis*. 2015;7(5):843–849. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.54>.
35. Lacedonia D, Correale M, Tricarico L, Scioscia G, Stornelli SR, Simone F et al. Survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension under therapy with nintedanib or pirfenidone. *Intern Emerg Med*. 2022;17(3):815–822. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02883-w>.
36. Parikh R, Konstantinidis I, O'Sullivan DM, Farber HW. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease: a tool for early detection. *Pulm Circ*. 2022;12:e12141. <https://doi.org/10.1002/pul2.12141>.
37. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131(3):657–663. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2485>.
38. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(1):40–46. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.00000152147.38706.db>.
39. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Boutin le TH et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):184–191. <https://doi.org/10.1002/art.21538>.
40. Sobiecka M, Lewandowska K, Kober J, Franczuk M, Skoczylas A, Tomkowski W et al. Can a new scoring system improve prediction of pulmonary hypertension in newly recognised interstitial lung diseases? *Lung*. 2020;198:547–554. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00346-1>.
41. Steen V, Chou M, Shanmugam V, Mathias M, Kuru T, Morrissey R. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest*. 2008;134(1):146–151. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2324>.
42. Sonti R, Gersten RA, Barnett S, Brown AW, Nathan SD. Multimodal noninvasive prediction of pulmonary hypertension in IPF. *Clin Respir J*. 2019;13(9):567–573. <https://doi.org/10.1111/crj.13059>.
43. Ruffenach G, Hong J, Vaillancourt M, Medzikovic L, Eghbali M. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights. *Respir Res*. 2020;21(1):303. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01570-2>.
44. Waxman AB, Elia D, Adir Y, Humbert M, Harari S. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2022;31(165):210220. <https://doi.org/10.1183/16000617.0220-2021>.
45. Nathan SD. Hypersensitivity pneumonitis and pulmonary hypertension: how the breeze affects the squeeze. *Eur Respir J*. 2014;44(2):287–288. <https://doi.org/10.1183/09031936.00061214>.
46. Shlobin OA, Adir Y, Barbera JA, Cottin V, Harari S, Jutant EM et al. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401200. <https://doi.org/10.1183/13993003.01200-2024>.
47. Farkas L, Gauldie J, Voelkel NF, Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(1):1–15. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0365TR>.

## Вклад авторов:

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

Концепция и дизайн исследования – Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев

Написание текста – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, О.А. Суворова, Г.В. Неклюдова, М.А. Кулаева, Н.А. Царева, А.В. Волков, З.М. Мерзоева

Сбор и обработка материала – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, О.А. Суворова, М.А. Кулаева

Обзор литературы – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина

Анализ материала – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, О.А. Суворова, Г.В. Неклюдова, М.А. Кулаева, Н.А. Царева, А.В. Волков, З.М. Мерзоева

Статистическая обработка – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, О.А. Суворова

Редактирование – Н.В. Трушенко, Г.В. Неклюдова, Н.А. Царева, А.В. Волков, С.Н. Авдеев

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев

## Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev

Study concept and design – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev

Text development – Natalia V. Trushenko, Iuliia A. Levina, Olga A. Suvorova, Galina V. Nekludova, Margarita A. Kulaeva, Natalya A. Tsareva, Alexander V. Volkov, Zamira M. Merzhoeva

Collection and processing of material – Natalia V. Trushenko, Iuliia A. Levina, Olga A. Suvorova, Margarita A. Kulaeva

Literature review – Natalia V. Trushenko, Iuliia A. Levina

Material analysis – Natalia V. Trushenko, Iuliia A. Levina, Olga A. Suvorova, Galina V. Nekludova, Margarita A. Kulaeva, Natalya A. Tsareva, Alexander V. Volkov, Zamira M. Merzhoeva

Statistical processing – Natalia V. Trushenko, Iuliia A. Levina, Olga A. Suvorova

Editing – Natalia V. Trushenko, Galina V. Nekludova, Natalya A. Tsareva, Alexander V. Volkov, Sergey N. Avdeev

Approval of the final version of the article – Natalia V. Trushenko, 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-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](mailto:trushenko.natalia@yandex.ru)

**Левина Юлия Алексеевна**, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>; [yu1999levina@gmail.com](mailto:yu1999levina@gmail.com)

**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; <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>; [olga.a.suvorova@mail.ru](mailto:olga.a.suvorova@mail.ru)

**Неклюдова Галина Васильевна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; 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/0000-0002-9509-0867>; [nekludova\\_gala@mail.ru](mailto:nekludova_gala@mail.ru)

**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](mailto:n_tsareva@mail.ru)

**Волков Александр Витальевич**, к.м.н., заведующий лабораторией, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>; [sandyvkl@yahoo.com](mailto:sandyvkl@yahoo.com)

**Мержоева 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; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; [zamira.merzhoeva@bk.ru](mailto:zamira.merzhoeva@bk.ru)

**Кулаева Маргарита Андреевна**, студент 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/0009-0009-4182-3592>; [margo.kulaeva@mail.ru](mailto:margo.kulaeva@mail.ru)

**Авдеев Сергей Николаевич**, акад. 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; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)

**Information about the authors:**

**Natalia V. Trushenko**, 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; 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](mailto:trushenko.natalia@yandex.ru)

**Iuliia A. Levina**, Postgraduate Student 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; <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>; [yu1999levina@gmail.com](mailto:yu1999levina@gmail.com)

**Olga A. Suvorova**, 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; <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>; [olga.a.suvorova@mail.ru](mailto:olga.a.suvorova@mail.ru)

**Galina V. Nekludova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; [nekludova\\_gala@mail.ru](mailto:nekludova_gala@mail.ru)

**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](mailto:n_tsareva@mail.ru)

**Alexander V. Volkov**, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>; [sandyvkl@yahoo.com](mailto:sandyvkl@yahoo.com)

**Zamira M. Merzhoeva**, 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; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; [zamira.merzhoeva@bk.ru](mailto:zamira.merzhoeva@bk.ru)

**Margarita A. Kulaeva**, Student 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; <https://orcid.org/0009-0009-4182-3592>; [margo.kulaeva@mail.ru](mailto:margo.kulaeva@mail.ru)

**Sergey N. Avdeev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head 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; 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](mailto:serg_avdeev@list.ru)



# Выявление латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза среди взрослых из групп риска в Московской области

О.Д. Баронова<sup>1,2</sup>, baronova\_stav@mail.ru, С.В. Смердин<sup>1,2</sup>, И.А. Тушева<sup>1</sup>, А.А. Гордеев<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>3,4,5</sup>, Н.П. Докторова<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 141034, Россия, Московская область, г.о. Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, влад. 7, стр. 1

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

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

<sup>4</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

<sup>5</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

<sup>6</sup> Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

## Резюме

**Введение.** В условиях снижения напряженности эпидемической ситуации по туберкулезу в России сохраняет актуальность поиск новых путей повышения эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий среди взрослых.

**Цель.** Изучить распространенность латентной туберкулезной инфекции в группах риска развития туберкулеза у взрослых, провести сравнительную оценку эффективности выявления активного туберкулеза методом иммунодиагностики и флюорографии среди взрослых из групп риска развития туберкулеза.

**Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании проанализированы результаты обследования лиц из групп риска развития туберкулеза старше 18 лет с положительным результатом пробы с АТР. На первом этапе изучена распространенность латентной туберкулезной инфекции. На втором этапе проведен сравнительный анализ выявляемости активного туберкулеза при проведении иммунодиагностики и при профилактических флюорографических исследованиях.

**Результаты.** Установлено, что среди взрослых из групп риска развития туберкулеза распространенность латентной туберкулезной инфекции в медицинской группе риска была в 2,7 раза выше, в социальной группе риска – в 8,7 раза выше, чем в среднем в популяции. Выявляемость активного туберкулеза по результатам иммунодиагностики была самой высокой в социальной группе риска – 3,8 случаев на 1 000 обследованных.

По эффективности выявления туберкулеза у взрослых из групп риска развития туберкулеза иммунодиагностика сопоставима с флюорографическими исследованиями (0,19 и 0,17 на 1 000 обследованных из групп риска соответственно).

**Выводы.** Проведение ежегодной иммунодиагностики среди взрослых в группах риска развития туберкулеза позволяет своевременно выявить латентную туберкулезную инфекцию, а также повысить эффективность раннего выявления активного туберкулеза, что способствует уменьшению резервуара туберкулезной инфекции.

**Ключевые слова:** туберкулезная инфекция, взрослые, Диаскинтест, группы риска, аллерген туберкулезный рекомбинантный

**Для цитирования:** Баронова ОД, Смердин СВ, Тушева ИА, Гордеев АА, Кудлай ДА, Докторова НП. Выявление латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза среди взрослых из групп риска в Московской области.

*Медицинский совет.* 2025;19(20):101–110. <https://doi.org/10.21518/ms2025-385>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Detection of latent tuberculosis infection and active tuberculosis among adults at risk in the Moscow region

Olga D. Baronova<sup>1,2</sup>, baronova\_stav@mail.ru, Sergey V. Smerdin<sup>1,2</sup>, Irina A. Tusheva<sup>1</sup>, Alexey A. Gordeev<sup>1</sup>, Dmitry A. Kudlay<sup>3,4,5</sup>, Natalia P. Doktorova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; Vlad. 7, Bldg. 1, Dubki St., Zdravnitsa Settlement, g.o. Mytishchi, Moscow Region, 141034, Russia

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

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

<sup>4</sup> Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

<sup>5</sup> National Research Center – “Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>6</sup> National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia

**Abstract**

**Introduction.** In the context of a decrease in the intensity of the epidemic situation of tuberculosis in Russia, the search for new ways to increase the effectiveness of preventive measures to combat tuberculosis among the adult population remains relevant.

**Aim.** To study the prevalence of latent tuberculosis infection in adult tuberculosis risk groups, and to conduct a comparative assessment of the effectiveness of detecting active tuberculosis by immunodiagnosics and fluorography among adults at risk of tuberculosis.

**Materials and methods.** In a retrospective study, the results of a survey of people at risk of developing tuberculosis over the age of 18 with a positive test result from ATR-test were analyzed. At the first stage, the prevalence of latent tuberculosis infection was studied. At the second stage, a comparative analysis of the detectability of active tuberculosis during immunodiagnosics and during preventive fluorographic studies was carried out.

**Results.** It was found that among adults at risk of tuberculosis, the prevalence of latent tuberculosis infection in the medical risk group was 2.7 times higher, and in the social risk group it was 8.7 times higher than the average in the population. The detection rate of active tuberculosis according to the results of immunodiagnosics was the highest in the social risk group – 3.8 cases per 1,000 examined.

In terms of the effectiveness of tuberculosis detection in adults at risk of tuberculosis, immunodiagnosics is comparable to fluorographic studies (0.19 and 0.17 per 1,000 at-risk subjects, respectively).

**Conclusions.** Conducting annual immunodiagnosics among adults at risk of tuberculosis allows timely detection of latent tuberculosis infection, and also increases the effectiveness of early detection of active tuberculosis, which helps reduce the reservoir of tuberculosis infection.

**Keywords:** tuberculosis infection, adults, Diaskintest, risk groups, recombinant tuberculosis allergen

**For citation:** Baronova OD, Smerdin SV, Tusheva IA, Gordeev AA, Kudlay DA, Doktorova NP. Detection of latent tuberculosis infection and active tuberculosis among adults at risk in the Moscow region. *Meditinskii Sovet*. 2025;19(20):101–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-385>.

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза<sup>1,2</sup> [1–3]. Примерно у 5–10% лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза, заболевание развивается в течение 2–5 лет после инфицирования. В остальных случаях иммунные реакции приводят либо к элиминации инфекционного агента, не оставляя следов иммунологического ответа, либо формируют состояние стойкого иммунного ответа на антигены *M. tuberculosis* без клинических признаков активного заболевания. Однако сохранение иммунореактивности к латентной туберкулезной инфекции может меняться в результате нарушения баланса между иммунным ответом хозяина и метаболизмом патогена, что зависит от множества факторов. Основными из них являются нарушения иммунного ответа при ВИЧ-инфекции, онкологических заболеваниях, сахарном диабете, проведении иммуносупрессивной терапии и др. [4–6].

Изучение латентной туберкулезной инфекции является актуальной проблемой, т. к. пациенты, инфицированные *M. tuberculosis*, формируют резервуар будущего активного туберкулеза, а, следовательно, без контроля над латентной туберкулезной инфекцией все усилия по дальнейшей борьбе с туберкулезом будут безрезультатны [7].

Многие десятилетия при повсеместном использовании пробы Манту проводилось изучение показателя

инфицирования населения микобактериями туберкулеза в различных возрастных группах, рассчитывался ежегодный риск инфицирования. В 1999 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на основании туберкулинодиагностики подсчитала, что одна треть населения мира имеет латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) [8]. Однако анализ этих результатов в Российской Федерации, в т. ч. определение доли «виража туберкулиновых проб» у детей, был затруднен из-за массовой иммунизации против туберкулеза. К началу XXI в. были накоплены многочисленные сведения о низкой специфичности аллергена туберкулезного в стандартном разведении PPD-L (туберкулина), в состав которого входят более 200 белковых компонентов, реагирующих на самые различные факторы, что приводит к ложноположительным результатам и искажению общей картины исследований.

Эффективное выявление латентной и активной туберкулезной инфекции, проведение дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии у детей, формирование групп высокого риска развития туберкулеза, отбор пациентов для проведения профилактического лечения – все это стало обоснованным в результате внедрения в практику нового поколения иммунологических тестов, таких как проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) и лабораторные IGRA-тесты, основанные на определении двух белков ESAT-6 и CFP-10, кодируемых в регионе RD1 генома микобактерии туберкулеза [9, 10].

Рядом исследователей признается, что диагностика латентной туберкулезной инфекции основывается на доказательствах клеточного иммунного ответа на микобактериальные антигены, которые могут в результате генетического разнообразия различаться у отдельных людей, что влияет на эффективность современных

<sup>1</sup> Guidelines for the management of patients with latent tuberculosis infection. CART; 2015. 40 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908>.

<sup>2</sup> Updated consolidated guidelines for the programmatic management of patients with latent tuberculosis infection. CART; 2018. 84 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>.

тестов [11]. Тем не менее исследования, направленные на оценку распространенности ЛТИ с использованием современных тестов, являются актуальными, т. к. позволяют планировать эффективные профилактические мероприятия в системе оказания специализированной противотуберкулезной медицинской помощи, что в конечном результате снижает затраты на выявление, диагностику и лечение больных активным туберкулезом

С 2008 г., когда в практику врачей-фтизиатров вошла индивидуальная иммунодиагностика с использованием аллерегена туберкулезного рекомбинантного, началось изучение распространенности ЛТИ среди детского населения. Внедрение с 2018 г. массового скрининга среди детей 8–17 лет по пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) позволило изучить распространенность ЛТИ среди детского населения повсеместно. Среди взрослого населения до 2024 г. в отдельных регионах нашей страны проводились немногочисленные исследования по оценке эффективности использования внутрикожной пробы с АТР в группах повышенного риска развития туберкулеза [12–14]. Надо отметить, что полученные результаты имели значительные различия. Было установлено, что доля лиц старше 18 лет из медицинской и социальной групп риска развития туберкулеза с положительным результатом пробы с АТР была выше, чем в популяции, и встречалась в диапазоне от 6,5 до 12,0% [15]. Наиболее часто ЛТИ регистрировалась у лиц, работающих в медицинских организациях фтизиатрического профиля, – до 30% от числа лиц, включенных в исследование [16–18]. Отмечен высокий уровень распространенности ЛТИ у специалистов, работающих в бюро судебно-медицинской экспертизы (34,8% – у врачей, 83,3% – у санитаров при незначительном числе выборки), сравнимый с уровнем ЛТИ у медицинских работников противотуберкулезных учреждений [19]. Среди медицинских работников нетуберкулезного профиля доля лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, по данным ряда авторов, значительно отличалась и составляла от 3,4 до 9,6% [15, 20]. Высокой была доля лиц, положительно реагировавших на иммунодиагностический тест с АТР, в исправительных учреждениях ФСИН (почти 26,7% обследованных) [21, 22]. Неоднородные данные были получены по результатам пробы с АТР при обследовании иностранных граждан – доля ЛТИ, по данным проведенных исследований, колебалась от 5,9 до 21,0% от всех обследованных лиц [15, 23]. Различия в результатах иммунодиагностики у взрослых могли зависеть от эпидемической ситуации по туберкулезу в регионе, от правильности подходов в формировании групп риска, а также от величины выборки в проведенных исследованиях. Значительное число результатов проб с АТР в группах риска развития туберкулеза среди взрослых было проанализировано в г. Москве (приведены данные обследования более 450 тыс. человек), в Саратовской области (более 156 тыс. человек). В других регионах Российской Федерации были включены в клинические исследования от 200 до 650 человек.

Для организации скрининга с целью выявления латентной и активной туберкулезной инфекции с использованием пробы с АТР среди взрослых должны быть

приняты решения на региональном уровне. В основных нормативных документах федерального значения, регулирующих порядок и сроки проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза, таких как приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 апреля 2025 г. №190н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» и Постановление 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» (глава VIII. Профилактика туберкулеза. Организация раннего выявления туберкулеза у взрослого населения (п. 799–816), основными методами выявления туберкулеза являются методы лучевой диагностики с применением флюорографии или рентгенографии органов грудной клетки (легких), а среди нетранспортабельных и маломобильных граждан – исследование мокроты методом простой микроскопии (бактериоскопии). Методы иммунодиагностики не включены в перечень исследований с целью раннего выявления туберкулеза среди взрослых. В настоящее время ежегодный скрининг в группах риска у лиц старше 18 лет с использованием иммунодиагностики проводится фактически только в Московской агломерации (в г. Москве и Московской области), где приняты необходимые нормативные акты и имеются финансовые ресурсы.

С учетом региональных особенностей в организации профилактических осмотров населения, в т. ч. иммунодиагностики у взрослых, в Московской области были разработаны и утверждены следующие нормативные документы: Распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 29.03.2018 г. №49-Р «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях Московской области при обследовании групп риска по туберкулезу»; Приказ Министерства здравоохранения Московской области от 05.12.2018 г. №1945 «О профилактических медицинских осмотрах населения в целях раннего выявления туберкулеза»; Распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 06.10.2023 г. №333-Р «О применении внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Московской области при обследовании групп риска по заболеванию туберкулезом». В них сформированы показания для профилактических иммунодиагностических исследований среди взрослых. Также в вышеперечисленных региональных документах предусмотрено проведение ежемесячного мониторинга в региональной информационной системе сбора, обработки, анализа и хранения статистической отчетности (система МедИнфо).

**Цель** исследования – изучить распространенность ЛТИ в группах риска развития туберкулеза среди взрослых, сравнить эффективность выявления активного туберкулеза методом иммунодиагностики и флюорографии (рентгенографии).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование на основании данных информационной системы МедИнфо Московской области (таблица 1000. Сведения о проведении внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении)<sup>3</sup>, а также проведен ретроспективный анализ 192 амбулаторных карт взрослых лиц из групп риска, у которых туберкулез был выявлен методом иммунодиагностики. Диспансерное наблюдение пациентов проводилось на базе ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (ГБУЗ МО «МОКПТД») в период 2021–2024 гг.

Согласно Приказу Минздрава России №124н от 21 марта 2017 г. «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (с 1 сентября 2025 г. – Приказ Минздрава России №190н от 11 апреля 2025 г.), группы риска по развитию туберкулеза среди взрослого населения:

- Лица с ВИЧ-инфекцией.
- Лица, снятые с диспансерного наблюдения в специализированных противотуберкулезных медицинских организациях в связи с выздоровлением от туберкулеза, – в течение первых 3 лет после снятия с диспансерного наблюдения.
- Лица, состоящие на диспансерном наблюдении (в т. ч. профилактическом наблюдении) в наркологических и психиатрических специализированных медицинских организациях.
- Лица, освобожденные из мест отбывания наказания в виде лишения свободы, из мест содержания под стражей, – в течение первых 2 лет после освобождения.
- Подследственные, содержащиеся в местах отбывания наказания в виде лишения свободы, в местах содержания под стражей.
- Взрослые, больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы.
- Взрослые, больные сахарным диабетом.
- Взрослые, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию.
- Лица без определенного места жительства.
- Беженцы.
- Лица, проживающие в стационарных организациях социального обслуживания.
- Работники организаций социального обслуживания.
- Работники медицинских, в т. ч. санаторно-курортных организаций, образовательных, оздоровительных и спортивных организаций для детей.
- Лица, проживающие совместно с беременными женщинами и новорожденными.
- Лица, у которых диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен впервые.
- Лица из окружения детей, имеющих измененную чувствительность к аллергенам туберкулезным, если с момента последнего обследования прошло более 6 мес.

<sup>3</sup> Региональная информационная система Московской области «МедИнфо».

- Лица, в отношении которых имеются данные о наличии контакта с больным с заразной формой туберкулеза.
- Участники специальной военной операции (в течение 2-х лет после демобилизации) (Приказ 190н от 11.04.2025, вступил в силу с 01.09.2025).

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе был изучен охват иммунодиагностикой (проба с АТР (Диаскинтест)) и флюорографическим/рентгенологическим исследованием органов грудной клетки в рамках профилактических осмотров с целью исключения туберкулеза в группах риска развития туберкулеза. Оценка результатов внутрикожной пробы с АТР проводилась в соответствии с действующей инструкцией к препарату. Учитывались сомнительные и положительные результаты пробы с АТР, при которых выполнялась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки в соответствии с региональными нормативными документами.

На втором этапе проведен сравнительный анализ выявления активного туберкулеза методом иммунодиагностики и методом флюорографии (рентгенографии) среди взрослых из групп риска развития туберкулеза.

*Статистический анализ* данных выполнялся в ПО IBM SPSS Statistics v.27.0 (USA). В группах определяли среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). При сравнении групп использовался Z-критерий (для категориальных признаков). Различия между группами считались значимыми при  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время известно достаточно большое количество факторов, неблагоприятное воздействие которых повышает риск заболевания туберкулезом как отдельных индивидуумов, так и групп населения. По некоторым данным, в относительно эпидемиологически благополучных регионах доля пациентов с наличием факторов повышенного риска возникновения туберкулеза составляет около 4,4%, а в эпидемиологически неблагополучных достигает 37,4% от общей численности населения. В проведенном нами исследовании установлено, что в Московской области доля впервые выявленных больных туберкулезом из групп риска среди всех новых случаев туберкулеза относительно стабильная и имеет тенденцию к уменьшению с 31,2% в 2021 г. до 25,3% – в 2024 г.

За рассматриваемый период в Московской области отрабатывалась полнота и правильность статистического учета взрослых лиц из групп повышенного риска развития туберкулеза, подлежащих иммунодиагностическому обследованию: общая численность пациентов из групп риска выросла в 2,7 раза со 124 475 человек в 2021 г. до 373 441 человека – в 2024 г. В рамках проведенного исследования в 2021–2024 гг. были выполнены 1 142 462 иммунодиагностические пробы с АТР, что составило 67,7% от показанных лиц. Однако при анализе организации иммунодиагностики отмечено, что в социальной группе риска охват кожными пробами недостаточный. Фактически в 2024 г. в социальных центрах обследовано только 36,4% подлежащих лиц. Отсутствие



государственной регистрации у ряда социальных домов милосердия и реабилитационных центров для зависимых в Московской области затрудняет учет и планирование профилактических осмотров. Низкий охват иммунодиагностикой отмечен среди лиц, освобожденных из СИЗО, учреждений ФСИН, – только 36,0% от всех запланированных к обследованию в 2024 г., т. к. у этих лиц отсутствует оседлость, они зачастую не имеют собственного жилья, проживают по разным адресам, как правило, не ориентированы на выбор медицинских организаций для прикрепления к поликлинике. Среди лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией, в 2024 г. было обследовано только 50,8% подлежащих, что связано с асоциальным поведением данной категории лиц. При этом иностранные граждане были обследованы практически в 100% случаев. В 91,3% случаев были охвачены иммунодиагностикой лица, совместно проживающие с беременными женщинами и новорожденными. Охват пробой с АТР лиц из медицинской группы риска составил 89,2%, из фтизиатрической группы – 93,8%.

Результаты ежегодного мониторинга результатов иммунодиагностики у взрослых из групп повышенного риска развития туберкулеза рассмотрены в медицинской, социальной, фтизиатрической группах риска. Отдельное внимание было обращено на группу риска, в которую включены работники эпидемиологически значимых профессий (работники медицинских, социальных, образовательных, оздоровительных организаций для детей и др.). Проведена оценка доли ЛТИ у сотрудников медицинских противотуберкулезных организаций, находящихся в профессиональном контакте с больными туберкулезом. Рассмотрены полученные данные о доле ЛТИ среди лиц, проживающих с беременными женщинами и новорожденными, что отражено в *табл. 1*.

При сравнении групп по Z-критерию в качестве исходных считали данные, полученные при изучении лиц из окружения беременных женщин и новорожденных. Сведения о достоверности различий в группах отражены в *табл. 2*.

Проведенный статистический анализ свидетельствует о достоверности различий между группой, составляющей окружение беременных женщин и новорожденных, и такими группами, как социальная, фтизиатрическая, и группа, в которую входят работники медицинских противотуберкулезных организаций, находящиеся в профессиональном контакте с больными туберкулезом ( $p=0,05$ ). Достоверных различий по распространенности ЛТИ среди лиц, составляющих окружение беременных женщин и новорожденных, а также лиц из медицинской группы риска и работников эпидемиологически значимых профессий, не установлено.

На втором этапе исследования был проведен анализ выявления активного туберкулеза в группах риска, включенных в Распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 06.10.2023 г. №333-Р «О применении внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Московской области при обследовании групп риска по заболеванию туберкулезом». Определена частота выявления новых случаев активного туберкулеза

● **Таблица 1.** Доля лиц с латентной туберкулезной инфекцией в группах повышенного риска развития туберкулеза в 2021–2024 гг. в Московской области (%)

● **Table 1.** The proportion of persons with latent tuberculosis infection in groups at high risk for developing TB in the Moscow region, 2021–2024 (%)

Группы риска	2021	2022	2023	2024	M ± SD
<b>Медицинская группа</b>					
ВИЧ-инфекция	4,1	4,3	2,8	3,7	3,72 ± 0,67
Сахарный диабет	4,4	3,6	2,6	2,9	3,38 ± 0,80
Прием глюкокортикоидных, цитостатических и иммуносупрессивных препаратов	4,1	4,4	3,7	3,2	3,82 ± 0,52
Психоневрологические заболевания	6,3	3,5	4,0	4,1	4,48 ± 1,24
Алкоголизм, наркомания	5,6	4,3	5,1	4,7	4,93 ± 0,56
Другие	5,0	5,8	4,7	5,7	5,3 ± 0,54
Всего	4,7	4,3	3,9	3,9	4,2 ± 0,38
<b>Социальная группа</b>					
Освобожденные из СИЗО, учреждений ФСИН	21,3	18,7	19,7	13,4	18,28 ± 3,42
Лица, проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания	19,8	15,5	16,5	14,8	16,65 ± 2,21
Мигранты, беженцы, иностранные граждане, прошедшие обследование в медицинских организациях	11,8	13,6	10,2	12,0	11,9 ± 1,39
Другие	5,2	8,6	8,1	8,9	7,7 ± 1,7
Всего	14,5	14,6	13,4	12,7	13,8 ± 0,91
<b>Фтизиатрическая группа</b>					
Лица, снятые с диспансерного наблюдения в связи с выздоровлением в первые 3 года	19,5	21,6	20,7	20,8	20,65 ± 0,87
Лица из III группы диспансерного наблюдения (ГДН)	37,1	34,8	53,2	35,0	40,03 ± 8,84
Лица из контакта с больными туберкулезом (IVA ГДН)	4,4	3,1	2,2	3,9	3,4 ± 0,96
Всего	19,5	21,6	20,7	20,8	20,65 ± 0,87
<b>Работники медицинских противотуберкулезных организаций, находящиеся в профессиональном контакте с больными туберкулезом</b>					
Сотрудники ПТД	28,1	30,7	36,9	29,5	31,3 ± 3,88
<b>Работники эпидемиологически значимых профессий (работники медицинских, социальных, образовательных, оздоровительных организаций для детей и др.)</b>					
Работающие лица	4,6	2,1	3,3	3,0	3,25 ± 1,03
<b>Окружение беременных женщин и новорожденных</b>					
Лица, проживающие с беременными женщинами и новорожденными	1,4	1,7	1,5	1,7	1,58 ± 0,15

● **Таблица 2.** Соотношение долей лиц с латентной туберкулезной инфекцией, составляющих окружение беременных женщин и новорожденных, с другими группами риска развития туберкулеза в 2021–2024 гг. в Московской области

● **Table 2.** The ratio of proportions of persons with latent tuberculosis infection in the immediate circle of pregnant women and newborns to other groups at high risk for developing TB in the Moscow region, 2021–2024

Годы	Группы сравнения				
	Медицинская группа	Социальная группа	Фтизиатрическая группа	Работники медицинских противотуберкулезных организаций, находящиеся в профессиональном контакте с больными туберкулезом	Работники эпидемиологически значимых профессий (работники медицинских, социальных, образовательных, оздоровительных организаций для детей и др.)
2021	0,97	2,53*	3,15*	4,14*	0,95
2022	0,77	2,47*	3,33*	4,38*	0,15
2023	0,75	2,36*	3,27*	5,15*	0,60
2024	0,68	2,22*	3,23*	4,24*	0,43

Примечание: \* статистически значимые различия по Z-критерию.

в медико-биологических и социальных группах риска. Отдельно рассмотрены случаи выявления туберкулеза по результатам пробы с АТР среди работников эпидемиологически значимых профессий, рассчитан показатель выявляемости туберкулеза на 1 000 обследованных, что отражено в *табл. 3*.

Также была проведена сравнительная оценка эффективности выявления новых случаев туберкулеза в группах повышенного риска при использовании различных методов профилактического обследования – иммунодиагностики и флюорографического (рентгенографического) исследования. По числу проведенных исследований в группах риска преобладали лучевые исследования: за 4 года было выполнено 3 684 652 флюорографических (рентгенографических) исследования. Число иммунологических исследований было значительно меньше – проба с АТР выполнена 1 142 462 взрослым пациентам из групп риска. Однако при использовании двух методов профилактическое выявление активного туберкулеза среди взрослых из групп риска выросло с 50,9 до 60,8% ( $53,8 \pm 5,6\%$  в среднем за 4 года наблюдения), что отражено в *табл. 4*.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению ряда исследователей, к числу т. н. «здоровых по туберкулезу» лиц можно отнести лиц из окружения беременных женщин и новорожденных [15]. В Московской области уровень распространения ЛТИ среди лиц этой группы был наименьшим и составил  $1,58 \pm 0,15\%$ , что согласуется с результатами исследований, проведенных в г. Москве. Величина этого показателя характеризует средний уровень ЛТИ среди взрослых в популяции и может использоваться как отправная точка для проведения сравнительного анализа распространенности ЛТИ в других группах.

Обращает на себя внимание, что во всех сформированных группах риска доля лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, была выше, чем в среднем в популяции. Так, распространенность ЛТИ в медицинской группе риска в проведенном исследовании была в 2,7 раза выше,

● **Таблица 3.** Число случаев активного туберкулеза, выявленного по результатам пробы с АТР в группах повышенного риска (абс.), и показатель выявляемости туберкулеза методом иммунодиагностики (на 1 000 обследованных) в 2021–2024 гг. в Московской области

● **Table 3.** Number of active TB cases identified by RTA testing in high-risk groups (abs.) and TB detection rates identified by immunodiagnostic testing (per 1000 persons tested) in the Moscow region, 2021–2024

Группы риска	2021	2022	2023	2024	Всего
Медицинская группа					
Всего	26	39	15	22	102
Выявляемость туберкулеза	0,35	0,35	0,09	0,13	0,2
Из них ВИЧ-инфекция	14	14	9	19	56
Выявляемость туберкулеза	1,64	1,45	0,63	1,32	1,2
Из них сахарный диабет	9	17	3	2	31
Выявляемость туберкулеза	0,18	0,18	0,03	0,02	0,09
Из них с психическими заболеваниями	2	5	3	0	10
Выявляемость туберкулеза	0,28	0,39	0,17	0	0,18
Из них с алкоголизмом	1	1	0	1	3
Выявляемость туберкулеза	0,18	0,14	0	0,07	0,08
Социальная группа					
Всего	9	9	13	5	36
Выявляемость туберкулеза	10,0	7,9	5,8	0,96	3,8
Из них лица, проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания	6	8	7	2	23
Выявляемость туберкулеза	11,7	11,5	4,0	0,74	6,4
Работники эпидемиологически значимых профессий (работники медицинских, социальных, образовательных, аптечных, оздоровительных организаций для детей и др.)					
Работающие лица	2	4	4	2	12
Выявляемость туберкулеза	0,03	0,07	0,03	0,01	0,03

● **Таблица 4.** Выявление туберкулеза методом иммунодиагностики и флюорографии в 2021–2024 гг. в Московской области  
 ● **Table 4.** TB detection using immunodiagnostic tests and chest X-ray in the Moscow region, 2021–2024

Показатели	2021	2022	2023	2024	Всего/ M ± SD
Число впервые выявленных больных туберкулезом из групп риска, абс.	464	336	383	334	1517
Выявлен туберкулез у лиц из групп риска при профосмотре (абс. и в %), в том числе	236 (50,9)	163 (48,5)	217 (56,7)	203 (60,8)	819 (53,8±5,6)
• ФЛГ-методом, абс. (n = 3 684 652)	175	87	198	167	627
Выявляемость ФЛГ-методом за 4 года, на 1000 обследованных					0,17
по результатам иммунодиагностики, абс. (n = 1 142 462)	61	76	19	36	192
Выявляемость по пробе с АТР за 4 года, на 1000 обследованных					0,19

в социальной группе риска – в 8,7 раза выше, чем в среднем в популяции.

В структуре медицинской группы риска средняя доля ЛТИ составила  $4,2 \pm 0,38\%$ : среди пациентов с ВИЧ-инфекцией –  $3,72 \pm 0,67\%$ , с сахарным диабетом –  $3,38 \pm 0,8\%$ . При обследовании лиц с аутоиммунными заболеваниями, получающих глюкокортикоидные, цитостатические и иммуносупрессивные препараты, частота положительных реакций на внутрикожную пробу с АТР определена на уровне  $3,82 \pm 0,52\%$ . В медицинской группе риска самая высокая распространенность ЛТИ отмечена у лиц с психическими заболеваниями ( $4,48 \pm 1,24\%$ ) и среди больных с алкоголизмом, наркоманией –  $4,93 \pm 0,56\%$  (табл. 2).

В социальной группе риска распространенность ЛТИ была выше в 3,3 раза, чем в медицинской, и в 8,7 раза выше, чем в среднем в популяции ( $13,8 \pm 0,91\%$ ). Среди категории лиц, получавших помощь в государственных и негосударственных социальных центрах, доля ЛТИ была крайне высокой и составила в среднем  $16,65 \pm 2,21\%$  на фоне недостаточного охвата иммунодиагностикой, что требует изменения подходов к проведению профилактических осмотров в данной группе риска. При выявлении ЛТИ у лиц, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания, следующим этапом является обязательная организация превентивного лечения, что способствует снижению риска развития активного туберкулеза среди бездомных и лиц, попавших в трудную жизненную ситуацию [24–27]. Установлена высокая распространенность ЛТИ среди лиц, находившихся в СИЗО и учреждениях пенитенциарной системы ( $18,28 \pm 3,42\%$ ). Доля лиц с ЛТИ среди иностранных граждан также была высокой и составила  $11,9 \pm 1,39\%$ .

Наибольшая распространенность ЛТИ отмечена во фтизиатрических группах риска ( $20,65 \pm 0,87\%$ ) и среди работников медицинских противотуберкулезных организаций, находящихся в профессиональном контакте с больными туберкулезом ( $31,3 \pm 3,88\%$ ), что вполне объяснимо и согласуется с данными других исследователей [28]. По сравнению с вышеперечисленными группами риска отмечен относительно низкий уровень распространенности ЛТИ среди лиц из контакта с больными туберкулезом ( $3,4 \pm 0,96\%$ ). Это обусловлено тем, что

в последние годы в Московской области расширились показания для обследования контактных лиц не только из бытового, производственного или семейного контакта, но и из территориального контакта по подъезду в многоквартирном доме, по дому и по проживанию на определенной территории при наличии оснований, а также по месту работы, учебы и др. Тем не менее случаи ЛТИ среди лиц этой группы регистрировались почти в 2,2 раза чаще, чем в популяции.

Среди работников эпидемиологически значимых профессий (сотрудники медицинских, социальных, образовательных, аптечных, оздоровительных организаций для детей и др.) в нашем исследовании доля ЛТИ была выше, чем в среднем в популяции, в 2,1 раза ( $p > 0,05$ ). Выявленная тенденция подтверждает необходимость проведения иммунодиагностики среди лиц эпидемиологически значимых профессий, т. к. положительные результаты внутрикожных тестов являются показанием для выполнения уже не флюорографии или рентгенографии органов грудной клетки, а спиральной компьютерной томографии. Это исследование позволяет выявлять туберкулез на стадии малых, ограниченных форм в периоды между профилактическими флюорографическими осмотрами. Проводимое обследование в течение календарного года двумя методами – иммунодиагностикой и флюорографией способствует предупреждению развития туберкулеза, т. к. при положительных результатах внутрикожных тестов проводится профилактическое лечение лиц, работающих с большими группами населения, в т. ч. с детьми и подростками.

При оценке эффективности иммунодиагностики было установлено, что среди лиц, проживающих с беременными женщинами и новорожденными, за рассматриваемый период не было зарегистрировано случаев выявления активного туберкулеза. Аналогичные данные получены Е.М. Богородской и соавт. в 2017 г. и дополнительно подтверждают высокие диагностические параметры пробы с АТР, полученные другими авторами [29–31].

Наиболее низкий показатель выявляемости туберкулеза отмечен среди работников эпидемиологически значимых профессий –  $0,03$  на 1 000 обследованных, что свидетельствует об эффективности проводимых профилактических противотуберкулезных мероприятий.

Выявляемость туберкулеза в медицинской группе риска составила 0,2 на 1 000 обследованных иммунодиагностическим методом. Причем наибольший показатель выявляемости активного туберкулеза был отмечен среди лиц с ВИЧ-инфекцией с сохраненным иммунным статусом – 1,2 на 1 000 обследованных. Данный показатель был в 6 раз выше, чем общий показатель выявляемости туберкулеза в медицинской группе.

В социальных группах риска выявляемость туберкулеза была самой высокой и составила 3,8 случаев на 1 000 обследованных, особенно среди лиц, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания (6,4 на 1 000 обследованных по пробе в АТР).

Анализ данных, полученных в проведенном исследовании, свидетельствует о том, что у взрослых из групп риска развития туберкулеза метод иммунодиагностики сопоставим по показателю выявляемости туберкулеза с профилактическим флюорографическим обследованием (0,19 и 0,17 на 1 000 обследованных из групп риска соответственно).

## ВЫВОДЫ

Проведение ежегодной иммунодиагностики среди взрослых в группах риска развития туберкулеза позволяет своевременно выявить как латентную туберкулезную инфекцию, так и активный туберкулез.

Среди взрослых из групп риска распространенность латентной туберкулезной инфекции в медицинской группе риска была в 2,7 раза выше, в социальной группе риска – в 8,7 раза выше, чем в среднем в популяции, что подтверждает целесообразность проведения ежегодной иммунодиагностики в группах риска развития туберкулеза.

Эффективность выявления туберкулеза методом иммунодиагностики не уступает профилактическим флюорографическим обследованиям и может быть рекомендован для скрининга в группах риска среди взрослых в дополнение к лучевым методам обследования.



Поступила / Received 25.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

## Список литературы / References

- Литвинов ВИ. Что такое латентная туберкулезная инфекция: взгляд на проблему. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2017;(2):6–9. Режим доступа: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/385>. Litvinov VI. What is a latent tuberculosis infection: a look at the problem. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2017;(2):6–9. (In Russ.) Available at: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/385>.
- Владимирский МА, Лапенкова МБ, Ёлов АА, Аксенова ВА, Плеханова МА, Смердин СВ, Руткевич ПН. Иммунобиологические методы контроля латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков и анализ реактивации туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2024;102(6):32–38. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-32-38>. Vladimirskiy MA, Lapenkova MB, Elov AA, Aksenova VA, Plekhanova MA, Smerdin SV, Rutkevich PN. Immunobiological Methods for Monitoring Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents and Analysis of Tuberculosis Infection Reactivation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(6):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-32-38>.
- Русских ОЕ. Латентная туберкулезная инфекция: возможности диагностики и лечения у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019;9(2):99–104. <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.2.99-104>. Russkikh OE. Latent tuberculosis infection: opportunities for diagnosis and treatment in HIV-infected patients. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2019;9(2):99–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.2.99-104>.
- Andersen P. Vaccine strategies against latent tuberculosis infection. *Trends Microbiol*. 2007;15(1):7–13. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.11.008>.
- Борисов СЕ, Лукина ГВ, Слогоцкая ЛВ, Кочетков ЯА, Гунтупова ЛД, Куликовская НВ. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(6):42–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/oeyynf>. Borisov SE, Lukina GV, Slogotskaya LV, Kochetkov YaA, Guntupova LD, Kulikovskaya NV. Tuberculosis infection screening and monitoring in rheumatic patients receiving gene engineering biological. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(6):42–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/oeyynf>.
- Rahimifar N, Mahmoudi S, Mamishi S, Purakbari B. Prevalence of latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis. *Microbe Pathog*. 2018;125:401–410. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.09.040>.
- Равилоне МК, Коробитин АА. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(11):7–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15>. Ravilone MK, Korobitsin AA. End TB – the new WHO strategy in the sdg era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(11):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15>.
- Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900655. <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>.
- Кудлай ДА. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>. Kudlay DA. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
- Latorre I, Dominguez J. Dormancy antigens as biomarkers of latent tuberculosis infection. *EBioMedicine*. 2015;2(8):790–791. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.06.017>.
- Goletti D, Lee M-R, Wang J-Y, Walter N, Ottenhoff T. Update on tuberculosis biomarkers: From correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease. *Respirology*. 2018;23(5):455–466. <https://doi.org/10.1111/resp.13272>.
- Фелькер ИГ, Павленок ИВ, Ставицкая НВ, Кудлай ДА. Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(1):34–40. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40>. Felker IG, Pavlenok IV, Stavitskaya NV, Kudlay DA. Latent tuberculosis infection among children and adults in regions with high prevalence of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(1):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40>.
- Слогоцкая ЛВ, Богородская ЕМ, Шамуратова ЛФ, Севостьянова ТА, Кудлай ДА, Николенко НЮ. Особенности проявлений туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2 внутрикожных тестов (с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (CFP10-ESAT6)) в Москве в 2023 году. *Туберкулез и болезни легких*. 2024;102(6):20–30. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-20-30>. Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Shamuratova LF, Sevostyanova TA, Kudlay DA, Nikolenko NY. Specific Manifestations of Tuberculosis Infection in Different Age Groups in Children and Adolescents according to Results of Screening with 2 Intradermal Tests (with Tuberculin and Tuberculosis Recombinant Allergen (CFP10-ESAT6)) in Moscow in 2023. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(6):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-20-30>.
- Куприянов ЮЮ, Рогожина НА, Сарганова ЕВ, Кузнецова КМ. Особенности течения латентной туберкулезной инфекции у взрослых с клиническими примерами. В: Балыкова ЛА, Павелкина ВФ (ред.). *Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы VI межрегиональной научно-практической конференции. Саранск, 18 мая 2022 г.* Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева; 2022. С. 175–180. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wheigd>.
- Богородская ЕМ, Слогоцкая ЛВ, Туктарова ЛМ, Оганезова ГС, Мусаткина НВ, Литвинова НВ. Скрининг туберкулезной инфекции в группах риска у взрослого населения города Москвы. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(4):13–21. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-13-21>. Bogorodskaya EM, Slogotskaya LV, Tuktartova LM, Oganezova GS, Musatkina NV, Litvinova NV. Screening for Tuberculosis Infection in Risk



- Groups in the Adult Population of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(4):13–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-13-21>.
16. Зорина ММ, Филимонов ПН, Петренко ТИ. Латентная туберкулезная инфекция у сотрудников противотуберкулезных медицинских организаций. *Медицинский Альянс*. 2015;(1):185–186. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/waaxop>. Zorina MM, Filimonov PN, Petrenko TI. Latent tuberculosis infection in employees of anti-tuberculosis medical organizations. *Medical Alliance*. 2015;(1):185–186. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/waaxop>.
  17. Истомина ЕВ, Зинченко ЮС, Беляева ЕН, Басанцова НЮ, Старшинова АА. Ранняя диагностика туберкулезной инфекции у сотрудников противотуберкулезных учреждений и медицинских стационаров общего профиля. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(4):4–9. Режим доступа: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/453>. Istomina EV, Zinchenko YS, Belyaeva EN, Basantsova NYu, Starshinova AA. Early detection of tuberculosis infection in employees of tuberculosis facilities and general in-patient clinics. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2018;(4):4–9. (In Russ.) Available at: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/453>.
  18. Старшинова АА, Зинченко ЮС, Истомина ЕВ, Басанцова НЮ, Филатов МВ, Беляева ЕН и др. Диагностика латентной туберкулезной инфекции в учреждениях различного профиля и формирование группы риска по заболеванию туберкулезом. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(3):178–184. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-178-184>. Starshinova AA, Zinchenko YuS, Istomina EV, Basantsova NYu, Filatov MV, Belyaeva EN et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection in personnel of various institutions and determination of the risk group for tuberculosis. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(3):178–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-178-184>.
  19. Тимофеев РМ, Марченко АН, Калашников АА, Пирогова НД. Латентная туберкулезная инфекция у сотрудников Бюро судебно-медицинской экспертизы. *Медицинская наука и образование Урала*. 2023;24(2):44–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/iqlqzs>. Timofeev RM, Marchenko AN, Kalashnikov AA, Pirogova ND. Latent tuberculosis infection in employees of the Bureau of Forensic Medical Examination. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2023;24(2):44–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/iqlqzs>.
  20. Уркова ЛК, Иванова АЛ, Будник ОА, Бабченко ИВ. Латентная туберкулезная инфекция: возможности, проблемы и перспективы диагностики. *Рецепт*. 2024;27(6):902–910. Режим доступа: [https://recipe.by/wp-content/uploads/2024/12/902-910\\_recipe\\_6-2024\\_v27.pdf](https://recipe.by/wp-content/uploads/2024/12/902-910_recipe_6-2024_v27.pdf). Urkova LK, Ivanova AL, Budnik OA, Babchenok IV. Latent tuberculosis infection: opportunities, problems and diagnostic prospects. *Recipe*. 2024;27(6):902–910. (In Russ.) Available at: [https://recipe.by/wp-content/uploads/2024/12/902-910\\_recipe\\_6-2024\\_v27.pdf](https://recipe.by/wp-content/uploads/2024/12/902-910_recipe_6-2024_v27.pdf).
  21. Боровицкий ВС. Прогнозирование риска развития латентной туберкулезной инфекции у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(3):19–23. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-19-23>. Borovitsky VS. Predicting the risk of latent tuberculosis infection in those serving their sentences in the penitentiary system. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(3):19–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-19-23>.
  22. Коломиец ВМ, Белоконова ЛВ, Корнеева СИ, Стерликов СА. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях России: этапы и эффективность решения проблем. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(3):57–64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-57-64>. Kolomiets VM, Belokonova LV, Korneeva SI, Sterlikov SA. Tuberculosis in the Russian penitentiary system: stages and efficacy of resolution of problems. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(3):57–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-57-64>.
  23. Морозова ТИ, Докторова НП. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска взрослого населения Саратовской области. *Медицинский совет*. 2023;17(4):92–100. <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):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-054>.
  24. Халафова ЭТ. Латентная туберкулезная инфекция у контингентов психоневрологических интернатов. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2023;11(4):78–79. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ugtjhw>. Khalafova ET. Latent tuberculosis infection in contingents of psychoneurological boarding schools. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2023;11(4):78–79. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ugtjhw>.
  25. Халафова ЭТ, Богородская ЕМ, Давидова НГ. Распространенность латентной туберкулезной инфекции среди контактных лиц в социальных домах. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2024;14(2):70–75. <https://doi.org/10.18565/epidem.2024.14.2.70-75>. Khalafova ET, Bogorodskaya EM, Davidova NG. Prevalence of latent tuberculosis infection among contact persons in social homes. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2024;14(2):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2024.14.2.70-75>.
  26. Шурыгин АА, Перминова ИВ, Ковтун АА, Плотников ВП, Новикова ЕГ, Кудлай ДА. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного в комплексном профилактическом обследовании на туберкулез постольцев учреждений социального обслуживания с круглосуточным пребыванием. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):42–47. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-42-47>. Shurygin AA, Perminova IV, Kovtun AA, Plotnikov VP, Novikova EG, Kudlay DA. Tuberculous recombinant allergen as a part of preventive examination for tuberculosis among patients of 24-hour social service institutions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(7):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-42-47>.
  27. Vujnovic M, Yedilbayev A, Gozalov O, Yegeubayeva S, Gurbanova E. *Сборник передового опыта реализации Стратегии ликвидации туберкулеза и рекомендаций ВОЗ по профилактике и борьбе с туберкулезом в Российской Федерации*. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2025. 76 с. Режим доступа: <https://health-family.ru/upload/medialibrary/ff3/e21w384v63cnyduariwlcgv995uvxbtu.pdf>.
  28. Колпакова ЛВ, Туктарова ЛМ, Синицын МВ. Латентная туберкулезная инфекция среди сотрудников противотуберкулезных медицинских организаций города Москвы. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2017;(2):24–29. Режим доступа: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/388>. Kolpakova LV, Tuktarova LM, Sinitsyn MV. Latent tuberculosis infection among employees of specialized tuberculosis facilities in Moscow. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2017;(2):24–29. (In Russ.) Available at: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/388>.
  29. Богородская ЕМ, Слогоцкая ЛВ, Белиловский ЕМ, Рощупкина ОМ. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска в взрослому населению 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>.
  30. Starshinova A, Dovgalyk I, Malkova A, Zinchenko Y, Pavlova M, Belyaeva E et al. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *Int J Mycobacteriol*. 2020;9(4):335–346. [https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy\\_131\\_20](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_131_20).
  31. Vasilyeva IA, Aksenova VA, Kazakov AV, Kiseleva YY, Maryandyshev AO, Dolzhenko EN et al. Evaluation of the specificity of an intradermal test with recombinant tuberculosis allergen in bacillus Calmette-Guérin-vaccinated healthy volunteers. *Front Med*. 2023;10:1042461. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1042461>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Д. Баронова, С.В. Смердин, Д.А. Кудлай  
 Концепция и дизайн исследования – О.Д. Баронова, С.В. Смердин, Н.П. Докторова  
 Написание текста – О.Д. Баронова, Н.П. Докторова  
 Сбор и обработка материала – И.А. Тушева, А.А. Гордеев  
 Обзор литературы – О.Д. Баронова, И.А. Тушева, Н.П. Докторова  
 Перевод на английский язык – О.Д. Баронова  
 Анализ материала – О.Д. Баронова, И.А. Тушева, А.А. Гордеев  
 Статистическая обработка – О.Д. Баронова, И.А. Тушева  
 Редактирование – О.Д. Баронова, Н.П. Докторова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Смердин, Д.А. Кудлай

**Contribution of authors:**

*Concept of the article* – Olga D. Baronova, Sergey V. Smerdin, Dmitry A. Kudlay  
*Study concept and design* – Olga D. Baronova, Sergey V. Smerdin, Natalia P. Doktorova  
*Text development* – Olga D. Baronova, Natalia P. Doktorova  
*Collection and processing of material* – Irina A. Tusheva, Alexey A. Gordeev  
*Literature review* – Olga D. Baronova, Irina A. Tusheva, Natalia P. Doktorova  
*Translation into English* – Olga D. Baronova  
*Material analysis* – Olga D. Baronova, Irina A. Tusheva, Alexey A. Gordeev  
*Statistical processing* – Olga D. Baronova, Irina A. Tusheva  
*Editing* – Olga D. Baronova, Natalia P. Doktorova  
*Approval of the final version of the article* – Sergey V. Smerdin, Dmitry A. Kudlay

**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:**

**Баронова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., заместитель главного врача по амбулаторной работе, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 141034, Россия, Московская область, г.о. Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, влад. 7, стр. 1; профессор кафедры фтизиатрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0000-0002-2350-4418>; baronova\_stav@mail.ru

**Смердин Сергей Викторович**, д.м.н., профессор, главный врач, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 141034, Россия, Московская область, г.о. Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, влад. 7, стр. 1; заведующий кафедрой фтизиатрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>; mz\_mokptd@mosreg.ru

**Тушева Ирина Александровна**, заведующая филиалом, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 141034, Россия, Московская область, г.о. Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, влад. 7, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0002-0928-4479>; tusheva\_irina83@mail.ru

**Гордеев Алексей Алексеевич**, заведующий филиалом, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 141034, Россия, Московская область, г.о. Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, влад. 7, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0008-8864-0219>; gordeev.ptd@yandex.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); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заместитель декана по научно-технологическому развитию факультета биоинженерии и биоинформатики, старший научный сотрудник факультета биоинженерии и биоинформатики, 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. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>; drndok@mail.ru

**Information about the authors:**

**Olga D. Baronova**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Outpatient Work, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; Vlad. 7, Bldg. 1, Dubki St., Moscow Region, g.o. Mytishchi, Zdravnitsa Settlement, 141034, Russia; Professor of the Department of Phthiology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2350-4418>; baronova\_stav@mail.ru

**Sergey V. Smerdin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; Vlad. 7, Bldg. 1, Dubki St., Moscow Region, g.o. Mytishchi, Zdravnitsa Settlement, 141034, Russia; Head of the Department of Phthiology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>; mz\_mokptd@mosreg.ru

**Irina A. Tusheva**, Head of the Branch, Moscow Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; Vlad. 7, Bldg. 1, Dubki St., Moscow Region, g.o. Mytishchi, Zdravnitsa Settlement, 141034, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-0928-4479>; tusheva\_irina83@mail.ru

**Alexey A. Gordeev**, Head of the Branch, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; Vlad. 7, Bldg. 1, Dubki St., Zdravnitsa Settlement, g.o. Mytishchi, Moscow Region, 141034, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8864-0219>; gordeev.ptd@yandex.ru

**Dmitry A. Kudlay**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology at the Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; Deputy Dean for Scientific and Technological Development of the Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Senior Researcher, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, 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.), Scientific Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Co-Infections, National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>; drndok@mail.ru

# Долгосрочная терапия и возможность управления дозами омализумаба у пациентов с хронической спонтанной крапивницей и частыми рецидивами: разбор клинического случая

**А.С. Громов**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-5345-7510>, [gralser87@gmail](mailto:gralser87@gmail)

**А.Ю. Петухова**, <https://orcid.org/0000-0002-5103-2446>

Центральная городская клиническая больница №6 города Екатеринбурга; 620149, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34

## Резюме

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) является одним из самых распространенных кожных заболеваний. Пациентам, у которых не удается достигнуть контроля, в т. ч. эскалационными дозами антигистаминных препаратов (АГП), требуется генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) омализумабом. В данной статье представлен клинический опыт персонализированного подбора дозы и продолжительности применения биологической терапии для лечения и профилактики рецидивов заболевания у пациента с тяжелой рецидивирующей ХСК, что представляет интерес для практикующих врачей-аллергологов. Мужчина, 49 лет, в 2019 г. впервые обратился с жалобами на ежедневные генерализованные уртикарные высыпания. Показатель опросника оценки активности крапивницы за 7 дней (Urticaria Activity Score 7, UAS7) составил 42 балла, теста по оценке контроля крапивницы (Urticaria Control Test, UCT) – 0 баллов. Смена ранее проводимой терапии АГП на биластин 20 мг/сут, в т. ч. в эскалационных дозах 4 табл/сут, существенного эффекта не оказала. По результатам проведенных рутинных исследований отклонений от референсных значений не выявлено. В связи с отсутствием эффекта от вышеуказанного лечения была инициирована ГИБТ омализумабом 300 мг 1 раз в 4 нед. – 6 инъекций с положительным эффектом; через 1,5–2 мес. возник рецидив с возобновлением курса омализумаба 300 мг 1 раз в 4 нед., 12 инъекций; в дальнейшем из-за регулярно сохраняющихся рецидивов проведено еще 3 курса терапии омализумабом. При последующем ведении пациента для профилактики очередного прогнозируемого обострения врачебной комиссией лечебного учреждения было принято решение об использовании ГИБТ омализумабом в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед. В данном клиническом случае продемонстрировано, что низкая доза омализумаба 150 мг была сопоставима со стандартной дозой 300 мг и также позволила достичь контролируемого течения заболевания. На основании собственного опыта авторов и анализа данных международных и отечественных медицинских исследований сделаны выводы о перспективах и обоснованности назначения ГИБТ омализумабом в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед.

**Ключевые слова:** клинический случай, хроническая спонтанная крапивница, профилактика рецидива, длительность терапии, омализумаб

**Для цитирования:** Громов АС, Петухова АЮ. Долгосрочная терапия и возможность управления дозами омализумаба у пациентов с хронической спонтанной крапивницей и частыми рецидивами: разбор клинического случая. *Медицинский совет.* 2025;19(20):112–117. <https://doi.org/10.21518/ms2025-489>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Long-term therapy and the possibility of managing omalizumab doses in patients with chronic spontaneous urticaria and frequent relapses: Clinical case analysis

**Aleksey S. Gromov**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-5345-7510>, [gralser87@gmail](mailto:gralser87@gmail)

**Anna Yu. Petukhova**, <https://orcid.org/0000-0002-5103-2446>

Central City Clinical Hospital No. 6 of Ekaterinburg; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia

## Abstract

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is one of the most common skin diseases. Patients who fail to achieve control, including with escalated doses of antihistamines (AH), require gene-engineered biological therapy (GIBT) with omalizumab. This article presents a clinical experience of personalized dosing and duration of biological therapy for the treatment and prevention of disease recurrences in a patient with severe recurrent CSU, which may be of interest to practicing allergists. A 49-year-old man first sought medical help in 2019 with complaints of daily, generalized urticarial eruptions. The Urticaria Activity Score 7 (UAS7) was 42 points, and the Urticaria Control Test (UCT) was 0 points. Switching from previous antihistamine therapy to bilastine 20 mg daily, including escalated doses of 4 tablets/day, did not produce a significant effect. Routine tests showed no deviations from reference values. Due to the lack of response to the above treatment, GIBT with omalizumab was initiated at 300 mg once every 4 weeks—6 injections with a positive effect. After 1.5–2 months, a relapse occurred, and the course of omalizumab 300 mg once every 4 weeks was resumed, totaling 12 injections. Subsequently, due to persistent recurrences, three more courses

of omalizumab therapy were administered. In subsequent management, to prevent another predictable exacerbation, the medical team decided to use GIBT with omalizumab at a dose of 150 mg once every 4 weeks. This clinical case demonstrates that a low dose of omalizumab (150 mg) was comparable to the standard dose (300 mg) and also allowed for disease control. Based on the authors' own experience and analysis of international and domestic medical research data, conclusions were made regarding the prospects and justification for prescribing GIBT with omalizumab at a dose of 150 mg once every 4 weeks.

**Keywords:** clinical case chronic spontaneous urticaria, prevention of relapse, omalizumab

**For citation:** Gromov AS, Petukhova AY. Long-term therapy and the possibility of managing omalizumab doses in patients with chronic spontaneous urticaria and frequent relapses: Clinical case analysis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):112–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-489>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – это заболевание, проявляющееся в виде рецидивирующих уртикарных высыпаний и/или ангиоотечков в течение более 6 нед. без установленной причины. Уртикарии и ангиоотечки могут быть как нерегулярными, так и носить ежедневный характер [1].

Распространенность ХСК составляет до 0,5–5% населения, женщины болеют чаще мужчин [2]. По данным систематического обзора и метаанализа, хроническая крапивница у взрослых в общей популяции составляет 0,7 и 1,4% соответственно [3].

Преимущественный патогенетический механизм, приводящий к активации тучных клеток и развитию клинических проявлений заболевания у пациентов с ХСК, до сих пор полностью не изучен. Однако есть убедительные доказательства, что аутоиммунный механизм, проявляясь в виде аутоаллергии I типа гиперчувствительности с образованием иммуноглобулинов класса E (IgE) к аутоантигенам или аутоиммунитета II типа гиперчувствительности с образованием аутоантител – иммуноглобулинов M и G (IgM, IgG) к IgE или его высокоаффинному рецептору (FcεRI), является наиболее частой причиной развития ХСК [4–7]. Большое количество кофакторов может быть вовлечено в процесс активации тучных клеток, таких как физические агенты, псевдоаллергены, нейропептиды или продукты бактериального распада, которые потенцируют локальный воспалительный ответ с дополнительной активацией эозинофилов, базофилов, нейтрофилов и инфильтрацией дермы [8, 9].

Международный согласительный документ EAACI/GA2LEN/EDF/WAO, а также отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с крапивницей рекомендуют применение H1-антигистаминных препаратов второго поколения в стандартной дозе в качестве терапии первой линии и в эскалационных, вплоть до четырехкратных, при недостаточной эффективности исходной терапии. При этом сохраняется достаточно большое количество пациентов, не отвечающих на терапию первой линии, которым требуются более эффективные фармакологические подходы [10, 11]. Поэтому в качестве второй линии терапии рассматривается ГИБТ омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед. с возможностью увеличения дозы до максимальной – 600 мг 1 раз в 2 нед. [3]. Омализумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное

тело класса IgG1, которое связывается с IgE-специфичным эпитопом в области домена C3 (место связывания IgE с его высокоаффинным рецептором FcεRI). Это приводит к ингибированию связывания IgE с их рецепторами FcεRI на клетках. Применение омализумаба приводит к быстрому снижению уровня свободного IgE, что в дальнейшем приводит к снижению уровня экспрессии высокоаффинного рецептора FcεRI на эозинофилах в крови и тучных клетках в коже. Предполагается, что оба эти механизма обеспечивают высокую эффективность терапии омализумабом при крапивнице [12]. Омализумаб продемонстрировал свою эффективность и безопасность в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [13–15] и исследований в реальной практике [16–19] с общей экспозицией препарата в течение 1 328 183 пациенто-лет [20]. Препарат впервые зарегистрирован в Российской Федерации 29.05.2007 г. и с тех пор является надежным и безопасным помощником в борьбе с большим спектром заболеваний. Показаниями к применению для него являются: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше, лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше, лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита при недостаточной эффективности предшествующей терапии у пациентов 12 лет и старше, лечение полипоза носа при недостаточной эффективности терапии интраназальными кортикостероидами у пациентов 18 лет и старше.

К третьей линии терапии относится применение циклоспорина. Однако, учитывая высокие риски при назначении данной терапии, перед стартом стоит повторно исключить инфекционные заболевания (туберкулез, гепатиты B и C), гипертензии, заболевания почек, печени, злокачественные новообразования, изучить данные о сопутствующей медикаментозной терапии, которые необходимо проверять во время каждого последующего визита. Назначение препарата требует постоянного контроля функции почек, печени, артериального давления [3].

Стоит отметить, что у пациентов с ХСК, получающих омализумаб в стандартной дозе 300 мг 1 раз в месяц и достигших контроля, частота рецидивов в первые 2 мес. после прекращения терапии составляет 60% [21].



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 49 лет впервые в 2019 г. обратился в городское амбулаторно-консультативное отделение аллергологии и иммунологии ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №6 г. Екатеринбурга с жалобами на ежедневные, генерализованные уртикарные высыпания. По данным анамнеза, заболевание дебютировало в 2016 г. с единичных волдырей, возникавших спонтанно, преимущественно в области верхних конечностей, проходивших в течение 5–6 ч бесследно на фоне терапии цетиризином 10 мг по 1 табл/сут, и последующим рецидивом через 3–4 мес. после завершения терапии. Ухудшение состояния с 2019 г., когда уртикарии приняли ежедневный генерализованный характер с локализацией в области верхних конечностей, лица, тела. Зависимость высыпаний от факторов индукции: контактов с водой, инсоляции, физической и эмоциональной нагрузки, перегрева, переохлаждения, вибрации, давления – отсутствовала. Высыпания сопровождалась выраженным кожным зудом и гиперемией, исчезали в течение 6–7 ч. Ведение пищевого дневника не выявило зависимости симптомов от принятой пищи и лекарственных препаратов. Прием цетиризина 10 мг по 1 табл/сут, хлоропирамина 25 мг по 3 табл/сут, фексофенадина 180 мг по 1 табл/сут – без положительной динамики. Прием иных лекарственных препаратов, в т. ч. биологически активных добавок, фитопрепаратов отрицал. Аллергические реакции при контакте с пылью, шерстью животных, пыльцой отрицал. Наследственность по аллергическим и иммунологическим заболеваниям не отягощена. На момент обращения показатель опросника оценки активности крапивницы за 7 дней (Urticaria Activity Score 7, UAS7) составлял 42 балла, теста по оценке контроля крапивницы (Urticaria Control Test, UCT) – 0 баллов. Смена терапии на биластин 20 мг по 1 табл/сут существенного эффекта на распространенность высыпаний и выраженность зуда не оказала. По результатам проведенных рутинных исследований (общий анализ крови, кардиолипидовая проба, биохимический анализ крови, в т. ч. ревматоидный фактор, общий анализ мочи, антитела к ВИЧ, гепатитам В, С, кал на яйца гельминтов – трехкратно, IgG сыворотки крови к лямблиям, хламидиям, токсокарам, описторхам, аскаридам) отклонений от референсных значений не выявлено. Отмечалось повышение уровня IgE – 773 МЕ/мл, при нормальном уровне специфических иммуноглобулинов по результатам теста «Фадиа топ детская панель» – 0,27 кЕд/л. Другие лабораторные показатели (С-реактивный белок, D-димер, антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину) также определялись в пределах нормальных значений. При обследовании кала методом полимеразной цепной реакции обнаружены *Helicobacter pylori* (Hr). По результатам консультации гастроэнтеролога установлен диагноз «Хронический гастрит, ассоциированный с Hr». Назначена терапия: амоксициллин 1000 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки 14 дней, кларитромицин 500 мг 1 таблетке 2 раза в сутки 14 дней, ребамипид 100 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 4 нед., эзомепразол 20 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки 4 нед. Контроль эрадикации проведен через 2 мес., по

результатам 13С-уреазного дыхательного теста Hr обнаружен не был. Проведенное лечение не оказало положительного эффекта на течение ХСК – уртикарии сохранялись в прежнем объеме. На основании жалоб, анамнеза и проведенного лабораторно-инструментального обследования был установлен диагноз «Хроническая спонтанная крапивница тяжелой степени тяжести, неконтролируемая». Согласно решению врачебной комиссии после получения письменного информированного согласия пациенту была назначена терапия биластином 20 мг в эскалационных дозах – 4 табл/сут в течение 14 дней. На фоне проведенного лечения сохранялись ежедневные, генерализованные кожные элементы с выраженным зудом, UAS7 – 42 балла (максимальный балл по шкале, означает тяжелое течение ХСК), UCT – 0 баллов (минимальный балл, означает неконтролируемое течение ХСК). В связи с отсутствием эффекта, в т. ч. от четырехкратных доз АГП, согласно заключению главного внештатного специалиста – аллерголога-иммунолога Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗСО), больной был включен в территориальный регистр пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов (территориальный регистр), была инициирована ГИБТ омализумабом 300 мг 1 раз в 4 нед.<sup>1</sup> Проведено 6 инъекций с положительным эффектом в виде полного очищения кожных покровов после первого введения лекарственного препарата. Через 1,5–2 мес. после завершения ГИБТ возник рецидив уртикарных высыпаний с преимущественной локализацией в области верхних конечностей, лица, тела, UAS7 – 38 баллов, UCT – 0 баллов. В связи с отсутствием эффекта от эскалационных доз АГП пациенту был рекомендован повторный курс омализумаба 300 мг 1 раз в 4 нед., 12 инъекций, с достижением ремиссии после первой инъекции. В дальнейшем из-за регулярно сохраняющихся рецидивов было проведено еще 3 курса биологической терапии омализумабом 300 мг в объеме 12 инъекций каждый. После каждого завершения курса ГИБТ омализумабом пациенту был рекомендован профилактический прием АГП: биластин 20 мг по 1–4 табл/сут. В связи с достижением ремиссии пациент исключен из территориального регистра. По завершении очередного курса ГИБТ через 6 нед. появились единичные уртикарии с показателем UAS7 14 баллов. По решению врачебного консилиума ЦГКБ №6, учитывая длительное течение заболевания с высоким риском очередного рецидива, малую распространенность высыпаний в текущий период, а также отсутствие эффекта от очередного курса АГП в эскалационных дозах, согласно решению врачебной комиссии, после получения письменного информированного согласия пациенту была инициирована терапия омализумабом в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед. Проведено 6 инъекций с достижением контроля над течением заболевания после 1 инъекции, UAS7 – 4 балла, UCT – 16 баллов. Данный курс биологической терапии проводился на внебюджетной основе и завершен

<sup>1</sup> Приказ №73-п/17 от 23.01.2015 Министерства здравоохранения Свердловской области и Территориального фонда ОМС Свердловской области «О формировании и ведении территориальных регистров пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов». Режим доступа: <https://oms66.ru/uchastnikam-sistemy-oms/dokumenty/3507>.

по причине невозможности дальнейшего приобретения препарата за собственные средства. Очередной рецидив ХСК наблюдался через 4 нед. после завершения ГИБТ низкими дозами омализумаба. Согласно заключению главного внештатного специалиста – аллерголога-иммунолога МЗ СО, больной вновь был включен в территориальный регистр с повторным назначением омализумаба 300 мг 1 раз в 4 нед. Полное очищение кожных покровов традиционно наблюдалось через 1 мес. после старта терапии. В настоящее время пациент продолжает биологическую терапию омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед. с сохранением полного контроля над заболеванием, УСТ – 16 баллов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении был представлен опыт ведения пациента с часто рецидивирующим течением ХСК, в т. ч. низкими дозами омализумаба.

Эффективность ГИБТ омализумабом в дозе 150 мг является дискуссионным и широко обсуждаемым вопросом. В настоящее время для лечения ХСК дозой, зарегистрированной в инструкции, является 300 мг. Именно эта доза рекомендована в международном согласительном документе EAACI/GA2LEN/EDF/WAO [1]. Однако существует целый ряд исследований, продемонстрировавших сопоставимую эффективность омализумаба 150 и 300 мг. Так, например, в исследование F. Kalkan et al. были включены 108 пациентов с диагнозом ХСК. Из них сформированы две группы, получавшие омализумаб в дозах 150 мг (первая группа) и 300 мг (вторая группа). Средние показатели UAS7 у пациентов, получавших 150 и 300 мг омализумаба, достоверно снизились по сравнению с исходными показателями UAS7 на 12-й нед. ( $p < 0,001$ ). При этом не было выявлено статистически значимой разницы в показателях UAS7 у пациентов, получавших 150 и 300 мг омализумаба ( $p = 0,299$ ). При анализе показателей было отмечено, что из 59 пациентов, получавших 150 мг омализумаба, у 52 (88,1%) был достигнут приемлемый контроль над заболеванием, а у 7 (11,9%) наблюдалась легкая крапивница по шкале UAS7, у 1 пациента наблюдалась крапивница средней степени тяжести. Во второй же группе у 46 (93,9%) пациентов был достигнут приемлемый контроль, в то время как у 3 (6,1%) сохранялась легкая крапивница по шкале UAS7. Также было отмечено, что пациенты, входящие в обе группы и не достигшие контроля, продолжали получать АГП. Стоит обратить внимание, что у 36,5% пациентов, получавших 150 мг омализумаба, и у 19,6% пациентов, получавших 300 мг омализумаба, наблюдался рецидив крапивницы через 60 мес. и более после лечения ( $p = 0,056$ ) [22].

В метаанализе, проведенном H. Manzoor et al., было проанализировано 10 исследований с участием 1 705 пациентов с ХСК. Из них 1 162 человека входили в экспериментальную и 543 – в контрольную группы. Все участники этого метаанализа имели диагноз ХСК и получали лечение омализумабом в дозах 75, 150, 300, 600 мг. Максимальное время наблюдения составило 24 нед., а минимальное – 12 нед. При сравнении дозы омализумаба 150 мг с плацебо средняя разница по UAS7 была наибольшей из

трех протестированных доз и составила 14,52 балла (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 29,11, 0,06). Однако при анализе реагирующих на лечение омализумабом пациентов самые высокие шансы на ответ были зафиксированы при применении 300 мг препарата по сравнению с плацебо (ДИ = 4,42, 16,93,  $p < 0,0001$ ) [23].

В исследовании, проведенном S. Sekic et al. в 5 медицинских центрах Турции, проанализировали две группы пациентов. В первой – лечение омализумабом было начато с дозы 150 мг каждые 4 нед. у 37 (60,7%), во второй – в дозе 300 мг каждые 4 нед. у 24 (39,3%) пациентов. В группах 1 и 2 частота отсутствия крапивницы или хорошего контроля над ней была сопоставима и составила 75,7% ( $n = 28$ ) и 87,5% ( $n = 21$ ) соответственно ( $p = 0,334$ ). Группа 2 достигла состояния полного очищения кожных покровов или с хорошо контролируемой крапивницей за более короткий срок, чем группа 1 (медиана 1 мес. и медиана – 2 мес. соответственно,  $p = 0,036$ ). Доля пациентов, у которых в течение периода исследования не было крапивницы, составила 59,5% ( $n = 22$ ) и 87,5% ( $n = 21$ ) в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p = 0,023$ ). Одним из выводов исследования являлось, что у значительного числа пациентов контроль над заболеванием может быть достигнут и при использовании омализумаба в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед. [24].

Помимо прочего, омализумаб 150 мг при сопоставимой эффективности с 300 мг может быть востребованным, исходя из вопросов экономической целесообразности. Некоторые исследователи отмечают в своих наблюдениях возможность титрования дозы ГИБТ, опираясь на клиническую эффективность, в т. ч. и для достижения максимальной экономической эффективности, особенно в районах со сложной экономической ситуацией [22, 24].

При этом важно подчеркнуть, что существует ряд исследований, показавших преимущество дозы в 300 мг над дозой в 150 мг. Так, например, в проспективном рандомизированном (3:4) открытом несравнительном исследовании OPTIMA, в которое было включено 314 взрослых пациентов, большинству (141 из 178 пациентов), изначально получавших 150 мг препарата, потребовалось увеличение дозы до 300 мг, что привело к улучшению показателя UAS7 на 9,5 балла (95% ДИ, 7,6–11,3) по сравнению со средним изменением, наблюдавшимся при приеме 150 мг [25].

В 2020 г. в Российской Федерации был зарегистрирован отечественный биоаналог препарата омализумаб Генолар (АО «Генериум», Россия). Его эффективность и безопасность у пациентов с ХСК были продемонстрированы в т. ч. в 36-недельном сравнительном исследовании А.Е. Шульженко с соавт., в которое были включены 43 взрослых пациента. Они были распределены на две группы: основную (ОГ;  $n = 18$ ), в которой впервые инициировано курсовое лечение препаратом Генолар, и группу сравнения (ГС;  $n = 25$ ), в которой проведена замена курса терапии с препарата Ксолар на Генолар. Через 4 нед. от начала ГИБТ пациенты обеих групп являлись ответчиками на омализумаб, при этом достоверных различий при сравнении баллов по шкалам UAS 7 и УСТ между пациентами ОГ и ГС на протяжении всего периода наблюдения отмечено не было ( $p > 0,05$ ). Смена фармакологического лечения в ГС также не оказала

статистически значимого влияния на показатели активности крапивницы и уровня контроля заболевания ( $p > 0,05$ ), при этом качество жизни изменялось более позитивно в ОГ: отмечалось более выраженное изменение индекса качества жизни на момент контрольной оценки через 20 нед. от старта терапии ( $p = 0,032$ ) [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индивидуальный подход к подбору дозы и продолжительности ГИБТ омализумабом при ХСК позволяет не только существенно снизить риски рецидива заболевания,

но и облегчить страдания пациентов с часто рецидивирующим течением заболевания. По мнению авторов данной статьи, долгосрочная биологическая терапия омализумабом 150 мг видится перспективным направлением как с клинической, так и с экономической точки зрения в качестве профилактической стратегии у лиц с тяжелой ХСК и частыми рецидивами. Вопрос применения омализумаба в дозе 150 мг требует дальнейших практических наблюдений и научных исследований.



Поступила / Received 01.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2025

Принята в печать / Accepted 28.10.2025

## Список литературы / References

- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/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>.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317–330. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x>.
- Кубанов АА, Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Аравийская ЕР, Астафьева НГ, Базаев ВТ и др. Крапивница: клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/264\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/264_2).
- Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Grattan C et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427–2436. <https://doi.org/10.1111/all.13949>.
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772–1781.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.050>.
- Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologica (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321–333. <https://doi.org/10.1159/000507218>.
- Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, Zhang K, Church MK, Maurer M. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεR1α are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2020;75(12):3208–3215. <https://doi.org/10.1111/all.14412>.
- Metz M, Krull C, Hawro T, Saluja R, Groffik A, Ständer S et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2833–2836. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.226>.
- Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S et al. Eosinopenia in chronic spontaneous urticaria is associated with high disease activity, autoimmunity and poor response to treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):318–325. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.025>.
- Maurer M, Raap U, Staubach P, Richter-Huhn G, Bauer A, Oppel EM et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(5):655–662. <https://doi.org/10.1111/cea.13309>.
- Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol*. 2006;45(10):1224–1227. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02655.x>.
- Петухова АЮ. Персонализированный подход к терапии омализумабом у пациентов с хронической спонтанной крапивницей: серия клинических случаев. *Фарматека*. 2023;(1-2):214–220. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.214-220>.
- Petukhova AY. Personalized approach to omalizumab therapy in patients with chronic spontaneous urticaria: case series. *Фарматека*. 2023;(1-2):214–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.214-220>.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Jazsalil JL, Conner E et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101–109. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.015>.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924–935. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215372>.
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):67–75. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.306>.
- Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(9):1225–1228. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.822484>.
- Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73(1):57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.011>.
- Rottem M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(8):487–490. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25269339>.
- Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, Stern S. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):170–174. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2013.12.005>.
- Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38–45. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08794-6>.
- Ceravalls J, Giménez-Arnau AM, Expósito-Serrano V, Fernández Chico N, Lara Moya A, Bielsa I et al. Redefining omalizumab discontinuation in chronic spontaneous urticaria: the value of optimization and predictive factors of relapse. A 52-week multicenter study. *Actas Dermosifiliogr*. 2025;116(7):675–683. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.08.014>.
- Kalkan F, Yeşillik S, Demirel F, Sönmez E, Balaban Y, İnan Mİ, Kartal Ö. Comparison of long term efficacy and cost-effectiveness of omalizumab in 150 mg and 300 mg doses in patients with chronic spontaneous urticaria. *An Bras Dermatol*. 2025;100(1):31–37. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.02.006>.
- Manzoor H, Razi F, Rasheed A, Sarfraz Z, Sarfraz A, Robles-Velasco K et al. Efficacy of different dosing regimens of IgE-targeted biologic omalizumab for chronic spontaneous urticaria in adult and pediatric populations: a meta-analysis. *Healthcare*. 2022;10(12):2579. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122579>.
- Cekic S, Canitez Y, Ozceker D, Uysal P, Ozdemir O, Filiz S et al. The Efficacy of Different Dosing Regimens of Omalizumab in Children and Adolescents with Chronic Spontaneous Urticaria Based on Real-Life Data. *Int Arch Allergy Immunol*. 2025;1–10. <https://doi.org/10.1159/000545336>.
- Sussman G, Hébert J, Gulliver W, Lynde C, Yang WH, Papp K et al. Omalizumab re-treatment and step-up in patients with chronic spontaneous urticaria: OPTIMA trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2372–2378.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.022>.
- Шульженко АЕ, Сорокина ЛЕ, Ковалькова ЕВ, Кузнецова ЕВ, Фомина ДС. Сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности биоаналога омализумаба в лечении пациентов с хронической спонтанной крапивницей. *Российский аллергологический журнал*. 2023;20(3):309–320. <https://doi.org/10.36691/RJA15046>.
- Shulzhenko AE, Sorokina LE, Kovalkova EV, Kuznetsova EV, Fomina DS. Comparative analysis of clinical efficacy and safety of the omalizumab biosimilar in the treatment of patients with chronic spontaneous urticaria. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):309–320. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA15046>.

---

**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:** пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

---

**Информация об авторах:**

**Громов Алексей Сергеевич**, врач аллерголог-иммунолог амбулаторно-консультативного отделения аллергологии и иммунологии, Центральная городская клиническая больница №6 города Екатеринбурга; 620144, Россия, Екатеринбург, ул. Саперов, д. 3; gralser87@gmail.com

**Петухова Анна Юрьевна**, к.м.н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением аллергологии и иммунологии, Центральная городская клиническая больница №6 города Екатеринбурга; 620144, Россия, Екатеринбург, ул. Саперов, д. 3

**Information about the authors:**

**Aleksey S. Gromov**, Allergist-Immunologist at the Outpatient Consultation Department of Allergology and Immunology, Central City Clinical Hospital No. 6 of Ekaterinburg; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia; gralser87@gmail.com

**Anna Yu. Petukhova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Consultation Department of Allergology and Immunology, Central City Clinical Hospital No. 6 of Ekaterinburg; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia



# Современные возможности оценки IgE-опосредованной сенсibilизации и прогноза формирования десенсibilизации к белкам коровьего молока

Т.С. Лепешкова<sup>1✉</sup>, levlp@mail.ru, Р. Валента<sup>2,3</sup>, В.Ф. Гариб<sup>2,4</sup>, А.В. Караулов<sup>3</sup>, О.П. Ковтун<sup>1</sup>, Е.К. Бельтюков<sup>1</sup>, В.В. Наумова<sup>1</sup>, Н.А. Зюзева<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

<sup>2</sup> Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23

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

<sup>4</sup> Международный центр молекулярной аллергологии при Министерстве инновационного развития; 100174, Узбекистан, Ташкент, 2-я ул.Ташми, д. 2

<sup>5</sup> Детская городская клиническая больница №11 города Екатеринбурга; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Нагорная, д. 48

## Резюме

**Введение.** Белки коровьего молока (БКМ) при IgE-опосредованной пищевой аллергии нередко становятся причиной тяжелых анафилактических реакций. Для установления атопической природы симптомов требуется сбор клиничко-анамнестических данных и проведение аллергологического исследования, которое сможет дать информацию о прогнозировании сроков формирования десенсibilизации и рисках повторных системных реакций.

**Цель.** Установить молекулярный спектр и уровень IgE-сенсibilизации к молочным протеинам и их пептидам на микрочипе Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC у детей, страдающих аллергией к БКМ (АБКМ); провести мониторинг показателей после продолжительной элиминационной диеты.

**Материалы и методы.** В проспективное когортное открытое исследование включены дети (n = 41, 31 мальчик и 10 девочек): 1-я группа – пациенты с персистирующей АБКМ, имевшие анафилаксию на БКМ в анамнезе (n = 20); 2-я группа – дети с АБКМ (n = 21) без системных реакций. Средний возраст  $4,17 \pm 2,14$  лет. Проведены: сбор анамнеза, клинический осмотр, обследование на панели MAMA. Повторное измерение sIgE у двенадцати человек проведено через 18 мес. безмолочной элиминационной диеты.

**Результаты.** На панели MAMA определен спектр и уровень sIgE к БКМ (n = 41): суммарные значения sIgE у детей с анафилаксией были достоверно выше (от 2,0 до 346,0 ISU-E), чем у детей без системных реакций (от 0,3 до 11,4 ISU-E) (p = 0,000). Высокая сенсibilизация хотя бы к одному основному протеину регистрировалась у детей с анафилаксией. Повторное исследование выявило пациентов с десенсibilизацией, которым можно вводить молочные белки.

**Выводы.** Мультиплексная панель Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC может быть полезной в диагностике и мониторинге спектра и уровня сенсibilизации при IgE-зависимых формах АБКМ с момента постановки диагноза до формирования десенсibilизации и признаков клинической толерантности.

**Ключевые слова:** дети, пищевая аллергия, пищевая анафилаксия, аллергия к белкам коровьего молока, аллергочип Milk Allergen Micro-Array

**Благодарности.** Данное исследование финансировалось компанией HVD Biotech (Вена, Австрия), Медицинским университетом Вены (Австрия); грантом научного фонда Российской Федерации (№23-75-30016: «Оценка профилей аллергической сенсibilизации в Российской Федерации на основе микрочипов аллергенов как основа персонализированного лечения и профилактики аллергии (AllergochipRUS)» (Россия).

**Для цитирования:** Лепешкова ТС, Валента Р, Гариб ВФ, Караулов АВ, Ковтун ОП, Бельтюков ЕК, Наумова ВВ, Зюзева НА. Современные возможности оценки IgE-опосредованной сенсibilизации и прогноза формирования десенсibilизации к белкам коровьего молока. *Медицинский совет*. 2025;19(20):118–129. <https://doi.org/10.21518/ms2025-498>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern possibilities for assessing IgE-mediated sensitization and predicting the formation of desensitization to cow's milk proteins

Tatiana S. Lepeshkova<sup>1✉</sup>, levlp@mail.ru, Rudolf Valenta<sup>2,3</sup>, Victoria F. Garib<sup>2,4</sup>, Alexander V. Karaulov<sup>3</sup>, Olga P. Kovtun<sup>1</sup>, Evgeny K. Beltyukov<sup>1</sup>, Veronika V. Naumova<sup>1</sup>, Natalia A. Zyuzeva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

<sup>2</sup> Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria

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

<sup>4</sup> International Center for Molecular Allergology; 2, 2<sup>nd</sup> St. Tashmi Tashkent, 100174, Uzbekistan

<sup>5</sup> Children's City Clinical Hospital No. 11; 48, Nagornaya St., Ekaterinburg, 620028, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Cow's milk proteins (CMP) often cause severe anaphylactic reactions in IgE-mediated food allergies. To establish the atopic nature of symptoms, it is necessary to collect clinical and anamnestic data and conduct an allergological study. Determining spectrum and levels of IgE sensitization can provide information in predicting timing of desensitization and risks of repeated systemic reactions.

**Aim.** Establish molecular spectrum and level of IgE sensitization to milk proteins and their peptides on Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC microchip in children suffering from allergy to CMP; to monitor indicators after a long-term elimination diet.

**Materials and methods.** Prospective cohort open study included children (n = 41, 31 boys and 10 girls): group 1 – with persistent CMP allergy, who had a history of anaphylaxis to CMP (n = 20); group 2 – children with CMP allergy (n = 21) without systemic reactions. Average age –  $4.17 \pm 2.14$  years. Anamnesis collection, clinical examination and on MAMA panel examination were performed. Repeated measurement of sIgE in twelve people was carried out after 18 months of a dairy-free elimination diet.

**Results.** Spectrum and level of sIgE to CMP were determined on MAMA panel (n = 41): sIgE values in children with anaphylaxis were significantly higher (from 2.0 to 346.0 ISU-E) than in children without systemic reactions (from 0.3 to 11.4 ISU-E) (p = 0.000). High sensitization to at least one major protein was recorded in children with anaphylaxis. A repeat study identified patients with desensitization who can be administered milk proteins.

**Conclusions.** Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC multiplex panel can be useful in diagnosing and monitoring of spectrum and level of sensitization in IgE-dependent forms of CMP allergy from moment of diagnosis until formation of desensitization and signs of clinical tolerance.

**Keywords:** children, food allergy, food anaphylaxis, cow's milk protein allergy, Milk Allergen Micro-Array allergic chip

**Acknowledgment.** This study was funded by HVD Biotech (Vienna, Austria), Medical University of Vienna (Austria); a grant from the Scientific Foundation of the Russian Federation (No. 23-75-30016: "Evaluation of allergic sensitization profiles in the Russian Federation based on allergen microarrays as a basis for personalized treatment and prevention of allergies (AllergochipRUS)" (Russia).

**For citation:** Lepeshkova TS, Valenta R, Garib VF, Karaulov AV, Kovtun OP, Beltyukov EK, Naumova VV, Zyuzeva NA. Modern possibilities for assessing IgE-mediated sensitization and predicting the formation of desensitization to cow's milk proteins. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(20):118–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-498>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Молочные белки – одна из наиболее частых причин пищевой аллергии (ПА) у детей, поскольку являются первыми чужеродными протеинами пищи, которые попадают с грудным молоком или вводятся в рацион питания младенцев [1]. В настоящее время достаточно много известно о составе и протеинах коровьего молока [2]. Как сывороточная, так и казеиновая фракция может быть причиной развития местных и системных аллергических реакций [1].

В клинической практике IgE-зависимая ПА к белкам коровьего молока (БКМ) выявляется наиболее часто и составляет около 3% [3]. Несмотря на то что в абсолютных значениях число пациентов, развивающих atopические симптомы на БКМ, относительно невелико, клинические проявления аллергии в виде немедленных системных потенциально жизнеугрожающих реакций (анафилаксия) на молочные протеины требуют своевременной диагностики заболевания у пациента и разработки терапевтических подходов для инициирования десенсибилизации к БКМ. Поскольку молочные белки могут находиться не только в явном виде (молочные и кисломолочные продукты), но и быть скрытыми в разнообразной пище (хлебобулочные изделия, каши, соусы и др.), в лекарствах, в средствах ухода и в средствах гигиены (кремы для лица и тела, зубные пасты и др.), риски повторных тяжелых симптомов у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ) не исключены даже при строгой элиминационной безмолочной диете.

Для диагностики ПА к БКМ требуется документированная история болезни, фиксирующая немедленное появление аллергических реакций (при которых можно однозначно расценивать молочные протеины как триггеры обострений), и подтверждение выработки специфических IgE-антител на коровье молоко. Доказательством наличия сенсibilизации к БКМ служат оральная провокационная проба (не проводится в России) и тесты *in vivo* (кожные тесты) или *in vitro* (лабораторная диагностика на выявление специфических IgE (sIgE) к БКМ) [4]. Любые тесты *in vivo* с причинно-значимым аллергеном не могут быть проведены при пищевой анафилаксии. В этой связи для серологического выявления IgE-антител к протеинам коровьего молока традиционно используют монокомпонентные тест-системы и/или применяют современную компонентную алергодиагностику [4, 5].

Хорошо известно, что БКМ имеют разную алергенную активность благодаря неодинаковой устойчивости к нагреванию высокими температурами и расщеплению ферментами желудочно-кишечного тракта [1]. Физико-химические различия БКМ обуславливают разные клинические симптомы у пациентов при АБКМ в зависимости от спектра их сенсibilизации: от легких проявлений до очень тяжелых жизнеугрожающих реакций [6]. Известно, что IgE-сенсibilизация к казеинам, бета-лактоглобулину и альфа-лактальбумину часто ассоциируется с анафилактическими симптомами, в то время как сенсibilизация к бычьему сывороточному альбумину (БСА) обычно не связана с тяжелыми аллергическими реакциями [7]. В этой связи для лучшей

диагностики спектра сенсибилизации при АБКМ разрабатываются мультиаллергенные тесты, содержащие различные молекулярные аллергены и пептиды молока [8, 9].

Согласно опубликованному исследованию, микрочип Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC можно использовать для надежного определения аллерген-специфической IgE-реактивности на коровье молоко у пациентов с АБКМ: без системных реакций и при анафилаксии [9]. Анализ представленных на чипе профилей IgE-реактивностей к молекулам аллергенов и пептидов молока показал, что дети с анафилактическими реакциями реагируют на инстантные молекулы аллергенов, в то время как пациенты без анафилаксии на БКМ могут проявлять активность на «криптические эпитопы», которые становятся доступными после денатурации аллергенов или их переваривания [9]. Кроме того, было установлено, что при развитии толерантности к БКМ на мультиплексной панели «MAMA» наблюдается снижение уровня аллерген-специфических IgE, в то время как у пациентов, не имеющих признаков формирования клинической толерантности, этого не наблюдается [9]. В этой связи микрочип «MAMA» можно использовать для фенотипирования пациентов с АБКМ, установления степени и мониторинга сенсибилизации, прогнозирования повторных реакций и формирования десенсибилизации.

**Цель** исследования: установить молекулярный спектр и уровень IgE-сенсибилизации к молочным протеинам и их пептидам на микрочипе Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC у детей, страдающих АБКМ, и провести мониторинг формирования толерантности к молочным протеинам после продолжительной элиминационной диеты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Характеристика пациентов

Работа проведена в ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. В проспективное когортное открытое исследование были включены дети с установленной АБКМ ( $n = 41$ ): 1-я группа – пациенты с персистирующей АБКМ, имевшие пищевую анафилаксию (ПАН) в анамнезе ( $n = 20$ ); 2-я группа – дети с персистирующей АБКМ (атопический дерматит, острая крапивница, ангиоотек на молочные протеины) без системных реакций в анамнезе ( $n = 21$ ). Средний возраст больных составил ( $M \pm \sigma$ )  $4,17 \pm 2,14$  лет (31 мальчик и 10 девочек). Проведены: анализ анамнеза жизни и болезни пациентов, стандартный клинический осмотр, обследование на панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) для выявления специфических антител (sIgE) к молочным протеинам и их пептидам.

Диагноз АБКМ для пациентов с анафилаксией устанавливался на основании специальных критериев [10], включающих наличие симптомов аллергии к молочным протеинам немедленного типа и четкого анамнеза анафилаксии после употребления молочных продуктов в соответствии с опубликованными рекомендациями [11, 12]. Для пациентов без системных реакций диагноз АБКМ

выставлялся в соответствии с российскими регламентирующими документами [13]. У всех пациентов ( $n = 41$ ) до включения в исследование были исключены другие виды непереносимости БКМ и доказана IgE-сенсибилизация проведением кожных проб с экстрактом аллергена (у пациентов без системных реакций) и/или измерением уровня с sIgE к коровьему молоку (у пациентов с системными реакциями) с помощью прибора ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Упсала, Швеция).

Аллергические проявления, связанные с БКМ, квалифицировали как анафилактические и неанафилактические. Анафилактические реакции оценивались по шкале 1–5 согласно Sampson [14]. Все эпизоды анафилаксии, вызванные случайным приемом/попаданием коровьего молока, регистрировались. После выставления диагноза АБКМ все дети находились на элиминационной (безмолочной) диете. Развитие клинической толерантности при повторном введении БКМ в рацион в виде запеченного, кисломолочного или цельного молока регистрировали. Спустя 18 мес. элиминационной (безмолочной) диеты подгруппа детей из двенадцати человек была обследована повторно.

Для получения образцов крови и проведения иммунологического исследования было получено письменное информированное согласие от родителей или законных представителей детей. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (№10 от 15.12.2017 г.).

### Исследование на Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC

Для детального исследования профилей аллерген- и пептид-специфической IgE-реактивности к БКМ у пациентов с АБКМ был использован микромассив Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC. Анализ образцов на специфическую IgE-реактивность к БКМ проводился в Венском медицинском университете с одобрения исследования комитетом по этике Медицинского университета Вены (ЕК 1641/2014) и в соответствии с партнерским соглашением от 03.09.2019 г. между Венским медицинским университетом (г. Вена, Австрия) и Уральским государственным медицинским университетом (г. Екатеринбург, Россия).

Мультиплексная панель MAMA содержит основные белки коровьего молока (казеины, альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин, БСА и лактоферрин), а также синтетические пептиды, полученные из казеина, альфа-лактальбумина, бета-лактоглобулина, фрагменты рекомбинантного БСА. В табл. 1 представлены аллергены, нативные и рекомбинантные пептиды коровьего молока, которые имеют на Milk Allergen Micro-Array ImmunoCAP ISAC. После анализа результатов компонентной диагностики к БКМ на MAMA был произведен переход от числовых значений к порядковым данным (уровням): 1) менее 0,3 ISU-E – сомнительный уровень сенсибилизации; 2) 0,3–0,9 ISU-E – низкий уровень; 3) 1,0–14,9 ISU-E – умеренный/высокий уровень; 4) >15,0 ISU-E – очень высокий уровень сенсибилизации к БКМ.

● **Таблица 1.** Аллергены и пептиды, представленные на Milk Allergen Micro-Array (MAMA), для выявления sIgE-антител к белкам коровьего молока в сыворотке крови

● **Table 1.** Allergens and peptides presented on the Milk Allergen Micro-Array (MAMA) for the detection of sIgE antibodies to cow's milk proteins in blood serum

Источник аллергенов и пептидов		№	Название аллергенов и пептидов
7 натуральных аллергенов коровьего молока		1	$\alpha$ -casein
		2	$\beta$ -casein
		3	nk-casein
		4	$\alpha$ -lactalbumin
		5	$\beta$ -lactoglobulin
		6	bovine serum albumin (BSA, IgG-free)
		7	lactoferrin
10 рекомбинантных аллергенов коровьего молока		8	$\alpha$ S1-casein
		9	$\alpha$ S1-casein
		10	$\beta$ -casein
		11	rk-casein
		12	$\alpha$ -lactalbumin
		13	$\beta$ -lactoglobulin
		14	rBSA fragment 1
		15	rBSA fragment 2
		16	rBSA fragment 3
		17	rlactoferrin
30 пептидов из четырех аллергенов коровьего молока	$\alpha$ -s1 – пептиды казеина	18	Cas1
		19	Cas2
		20	Cas3
		21	Cas4
		22	Cas5
		23	Cas6
	b – пептиды казеина	24	Casb1
		25	Casb2
		26	Casb3
		27	Casb4
	Пептиды $\alpha$ -лактальбумина	28	Lac1
		29	Lac2
		30	Lac3
		31	Lac4
		32	Lac5
		33	Lac6
		34	Lac7
		35	Lac8
	Пептиды $\beta$ -лактоглобулина	36	BLG1
		37	BLG2
		38	BLG3
		39	BLG4
		40	BLG5
		41	BLG6
		42	BLG7
		43	BLG8
		44	BLG9
		45	BLG9iso
		46	BLG10
		47	BLG11

## Статистический анализ

При создании первичных баз данных применялся редактор Excel 2010 (Microsoft, США). Для описания выборочного распределения количественных признаков, учитывая небольшое количество пациентов в исследуемых группах, использовали показатели: медиана (Me), нижний (Q1) и верхний квартили (Q3) (интерквартильный размах). Двухвыборочный критерий Уилкоксона (критерий Манна – Уитни) применялся для оценки различий между двумя выборками по признаку, измеренному в количественной или порядковой шкале. Малые величины рассчитывались критерием Фишера. Выявление линейной зависимости между изучаемыми явлениями проводили методом корреляционного анализа, высчитывая коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети, взятые в исследование ( $n = 41$ ), имели клинические проявления аллергии на молочные протеины, которые были диагностированы, как АБКМ, в соответствии с указанными ранее регламентирующими документами. У детей первой группы ( $n = 20$ ) в анамнезе отмечались системные проявления АБКМ, которые во время острого эпизода включали в себя: крапивницу (70%), ангиоотеки слизистых оболочек и кожи (75%), проявления бронхоспазма (50%), рвоту (40%), профузную ринорею (30%), симптомы со стороны нервной (15%) и сердечно-сосудистой систем (15%) организма. У части детей в момент ПАН кожных проявлений не возникало совсем (25%), а анафилаксия проявлялась жизнеугрожающими нарушениями со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. Всем детям в момент системной реакции требовался осмотр врача бригады скорой медицинской помощи (100%), часть детей госпитализировалась (50%), отдельные пациенты требовали проведения реанимационных мероприятий (15%). В группе детей с ПАН три четверти пациентов переносили неоднократные системные реакции (75%).

У детей из второй группы ( $n = 21$ ) при контакте с молочными протеинами возникали симптомы/обострение атопического дерматита, проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии, крапивница и/или ангиоотеки, которые не носили системного характера. Все пациенты наблюдались амбулаторно и не требовали стационарного лечения.

При моноплексном исследовании (на этапе отбора пациентов) у каждого больного ( $n = 41$ ) была доказана IgE-сенситизация к молочным протеинам, и статистически значимая разница между группами была установлена по экстракту коровьего молока и казеину (табл. 2).

Для детального определения профилей sIgE-реактивности к БКМ сыворотка детей была исследована на наличие sIgE к молочным протеинам на мультиплексной панели MAMA. После проведения обследования стали понятны спектр и уровень сенситизации к молочным белкам у каждого пациента, стали прогнозируемы вероятность повторения аллергических реакций и возможные сроки формирования толерантности к молочным



● **Таблица 2.** Уровень специфических IgE-антител (kU/l) к белкам коровьего молока у детей с системными проявлениями аллергии на белки коровьего молока (группа с пищевой анафилаксией) и в группе детей без системных проявлений аллергии на белки коровьего молока

● **Table 2.** Level of specific IgE antibodies (kU/l) to cow's milk proteins in children with systemic manifestations of allergy to cow's milk proteins (group with PAN) and in the group of children without systemic manifestations of allergy to cow's milk proteins

Аллерген	Группа с системными проявлениями АБКМ, с ПАН (n = 20)	Группа без системных проявлений АБКМ (n = 21)
Коровье молоко (экстракт), Me [Q1; Q3]	4,01 [1,12; 27,90]	1,20 [0,5; 2,34] *
Альфа-лактальбумин (Bos d4), Me [Q1; Q3]	2,48 [0,15; 7,62]	1,01 [0,22; 3,17]
Бета-лактоглобулин (Bos d5), Me [Q1; Q3]	0,59 [0,17; 5,11]	0,41 [0,08; 2,13]
Казеин (Bos d8), Me [Q1; Q3]	1,43 [0,15; 11,47]	0,30 [0,01; 0,60] *
Бычий альбумин (Bos d6), Me [Q1; Q3]	0,01 [0,00; 0,04]	0,00 [0,00; 0,00]

Примечание. ПАН – пищевая анафилаксия, АБКМ – аллергия к белкам коровьего молока.

\* Достоверность различий,  $p < 0,05$ ; референсное значение нормы  $< 0,35$  kU/l (метод ImmunoCap).

протеинам с высокой степенью вероятности, и, следовательно, удалось предположить продолжительность строгой элиминационной диеты. Анализ данных показал, что уровень суммарных sIgE к белкам и пептидам коровьего молока  $> 15$  ISU-E ассоциирован с низкой вероятностью формирования толерантности к БКМ в течение 1,5 лет. Напротив, у пациентов с уровнем sIgE к БКМ  $< 15$  ISU-E прогноз в отношении развития толерантности был существенно лучше (табл. 3, 4).

Как видно из табл. 3 и 4, у пациентов обеих групп обнаруживалась сенсibilизация к натуральным аллергенам коровьего молока ( $\alpha$ -casein,  $\beta$ -casein, nk-casein,  $\alpha$ -lactalbumin,  $\beta$ -lactoglobulin, bovine serum albumin (BSA, IgG-free), lactoferrin) и/или к рекомбинантным аллергенам молока ( $\gamma$ S1-casein,  $\alpha$ S1-casein,  $\beta$ -casein,  $\gamma$ -casein, rk-casein и др.) и/или к пептидам  $\alpha$ -S1-казеина (Cas1 – Cas4) и пептидам  $\beta$ -лактоглобулина (BLG8 – BLG11). Суммарные значения уровня IgE-сенсibilизации к протеинам и пептидам БКМ у детей с ПАН (интенсивная зеленая цветовая окраска) были достоверно выше (от 2,0 до 346,0 ISU-E), чем уровень сенсibilизации у детей в группе без системных реакций (от 0,3 до 11,4 ISU-E) ( $p = 0,000$ ) (табл. 3, 4).

Установлено, что очень высокая степень сенсibilизации регистрировалась у каждого ребенка с ПАН хотя бы к одному из основных белков коровьего молока (казеины, альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин) (табл. 3). При этом у детей с симптомами ПАН по шкале Sampson 4–5-й степени регистрировалась очень высокая сенсibilизация к одному из протеинов или пептидов казеина (чаще к  $\alpha$ -казеину), что клинически выражалось тяжелыми аллергическими реакциями даже на следовые количества молочных протеинов. У пациентов с симптомами ПАН по шкале Sampson 1–3 была установлена умеренная

или низкая сенсibilизация к казеинам, но высокая к сывороточной фракции (альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин), что клинически проявлялось реакциями на термически необработанные молочные протеины и нативное молоко.

В соответствии с проведенными ранее исследованиями и регламентирующими документами [3, 6, 15] элиминационная безмолочная диета пациентам с АБКМ без системных реакций устанавливалась не менее чем на 6 мес., а перенесшим ПАН – не менее чем на 1 год. У пациентов были исключены все молочные и кисломолочные продукты, а также блюда и пища, куда молочные протеины могли быть добавлены по технологии приготовления (молочный батон, вареная колбаса, молочные сосиски, шоколад, конфеты, коктейли, соусы и многое другое). Родителям пациентов с высокой и крайне высокой степенью сенсibilизации к молочным аллергенам и пептидам было рекомендовано читать этикетки от продуктов, лекарств, кремов, зубных паст, на которых могла бы содержаться информация «о следах молочных протеинов, казеина, сыворок», поскольку известно, что пептиды БКМ (нанogramмы) способны инициировать симптомы ПАН у сверхчувствительных пациентов, которые по силе реакции могут быть крайне тяжелыми [11, 14, 15]. Пациенты осматривались ежеквартально, велась регистрация повторных реакций и клинических маркеров формирования толерантности к молочным протеинам.

Через 18 мес. элиминационной диеты у части пациентов ( $n = 12$ ) было проведено повторное исследование на молочные протеины на мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array. Как видно из табл. 5, после длительной элиминации причинно-значимого аллергена суммарный уровень sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока у большинства пациентов значительно снизился. Между тем у пациентов с системными проявлениями ПА даже спустя полтора года суммарный уровень sIgE оставался высоким. У пациентов без ПАН отмечалось значительное снижение гиперчувствительности к молочным протеинам и пептидам, что указывало на десенсibilизацию и вероятное формирование клинической толерантности к БКМ.

Из табл. 5 видно, что у первого пациента (первое обследование – Jek 4 и повторное – Jek 77) за период элиминационной диеты регистрировалось снижение суммарного уровня sIgE к БКМ более чем на 100 ISU-E (с 329,3 ISU-E до 224,5 ISU-E), однако уровень сенсibilизации оставался очень высоким и сохранялся риск повторных системных реакций на БКМ (табл. 5). Были установлены другие больные, у которых снижался не только суммарный уровень sIgE к БКМ (с 21,2 ISU-E до 15,7 ISU-E), но и уменьшался риск повторных системных реакций (шестой пациент в табл. 5: первое обследование – Jek 63 и повторное обследование – Jek 82), что указывало на десенсibilизацию пациента. Повторным исследованием были выявлены пациенты, у которых не только обнаруживалась десенсibilизация, но и прогнозировалось формирование толерантности к БКМ (четвертый пациент в табл. 5: первое обследование – Jek 40 и повторное обследование – Jek 85, sIgE к БКМ снизился с 45,7 ISU-E до 4,00 ISU-E).

● **Таблица 3.** Уровень sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока на панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с пищевой анафилаксией на молочные протеины (n = 20)

● **Table 3.** Level of sIgE to cow's milk allergens and peptides on the Milk Allergen Micro-Array (MAMA) panel (ISAC, ImmunoCAP) in patients with food anaphylaxis to milk proteins (n = 20)

образцы сывороток	Jek 4	Jek 5	Jek 32	Jek 29	Jek 37	Jek 63	Jek 40	Jek 16	Jek 61	Jek 38	Jek 17	Jek 20	Jek 21	Jek 83	Jek 86	Jek 87	Jek 88	Jek 90	Jek 51	Jek 27
№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
аллергены	Slide 12 Array 3	Slide 12 Array 5	Slide 15 Array 5	Slide 15 Array 1	Slide 16 Array 3	Slide 19 Array 2	Slide 16 Array 6	Slide 13 Array 5	Slide 18 Array 5	Slide 16 Array 5	Slide 14 Array 1	Slide 14 Array 3	Slide 14 Array 4	Slide 20 Array 2	Slide 20 Array 3	Slide 20 Array 4	Slide 20 Array 5	Slide 21 Array 1	Slide 17 Array 6	Slide 14 Array 6
1 na-cas (1)	18,2	0,1	0,3	0,1	0,2	2,7	7,3	1,1	0,1	0,1	1,0	6,4	1,0	0,7	0,1	18,6	2,3	0,5	0,8	1,1
2 nb-cas (1)	18,4	0,0	1,5	0,3	0,0	0,0	4,0	0,6	0,1	0,9	1,2	48,4	4,2	11,8	0,1	0,0	0,1	0,0	1,2	14,9
3 nk-cas (1)	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,4
4 nALA (1)	18,5	0,0	0,5	0,0	0,0	0,7	1,1	1,7	0,1	0,1	0,6	37,0	0,5	16,5	0,0	28,0	0,5	0,2	0,9	0,3
5 nBLG (1)	12,8	0,0	0,1	0,1	0,0	0,4	2,8	1,5	0,0	0,1	0,6	0,3	2,2	0,0	0,0	38,1	1,7	0,2	0,8	0,4
6 nBSA (IgG-free) (1)	15,3	0,0	0,1	0,1	0,0	0,5	0,2	0,4	0,0	0,0	0,0	33,0	0,3	1,5	0,0	17,5	0,5	0,4	0,2	0,2
7 nLf (1)	7,2	-0,1	0,1	0,1	0,0	1,1	0,1	0,2	0,0	-0,1	1,1	2,2	0,3	0,0	0,0	8,4	0,5	0,2	-0,1	0,0
8 raS1-cas (1)	7,8	0,3	0,0	0,2	0,1	0,9	1,5	0,1	0,1	0,2	0,2	2,7	0,5	2,3	0,2	20,2	0,9	0,3	0,2	0,9
9 raS2-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10 rb-cas (1)	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	4,1	0,1	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6
11 rk-cas (1)	17,5	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,1	0,1	2,3	2,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3
12 rALA (1)	4,5	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,1	0,0	2,4	0,3	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	3,7
13 rBLG (1)	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
14 rBSAF1 (1)	5,2	0,0	0,9	0,1	0,1	0,5	1,2	0,8	0,0	0,0	0,2	26,7	0,3	114,1	0,0	29,2	0,3	0,1	4,5	0,2
15 rBSAF2 (1)	9,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	1,4	0,5	0,0	0,0	0,2	10,0	0,0	0,3	0,0	7,0	0,2	0,2	0,2	0,0
16 rBSAF3 (1)	14,5	0,0	0,6	0,0	0,0	1,0	1,3	1,7	0,0	0,0	0,6	13,8	0,9	19,5	0,0	38,3	2,8	0,2	3,2	0,4
17 rLf (1)	40,6	0,0	0,5	0,1	0,1	0,5	1,3	1,0	0,0	0,0	0,3	17,0	0,7	13,7	0,1	17,4	6,6	0,4	0,4	0,2
18 Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19 Cas2 (1)	40,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	1,5	0,4	0,1	0,2	17,4	0,3	14,4	0,0	15,7	3,6	0,9	0,5	0,0
20 Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
21 Cas4 (1)	2,8	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,5	0,0	0,0	0,0	43,7	0,0	0,7	0,0	0,0
22 Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
23 Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,2	1,1	0,0	0,0	0,0
24 Casb1 (1)	0,2	1,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,5	0,0	0,4	0,0	0,0	0,1	4,5
25 Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
26 Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
27 Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28 Lac1 (1)	0,3	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,3	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	-0,1	0,0
29 Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30 Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
31 Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
32 Lac5 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
33 Lac6 (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
34 Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35 Lac8 (1)	28,2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,1	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	2,3	0,0	0,0	2,4	0,0	0,2	0,6	0,3
36 BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
37 BLG2 (1)	3,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,3	0,1	0,2	0,2	0,0
38 BLG3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
39 BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40 BLG5 (1)	6,2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0
41 BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
42 BLG7 (1)	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,1	0,0
43 BLG8 (1)	2,8	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	2,8	7,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,1	-0,1	-0,1	19,3	-0,1	-0,1	-0,1	0,4
44 BLG9 (1)	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0
45 BLG9iso (1)	17,0	0,7	1,3	0,4	0,1	0,1	4,6	0,5	0,1	0,9	1,2	40,8	4,0	15,8	0,2	0,2	0,1	0,2	1,2	11,4
46 BLG10 (2)	20,3	0,1	0,4	0,1	0,2	2,8	7,1	1,2	0,1	0,2	1,1	6,1	1,0	0,5	0,1	15,6	2,0	0,5	0,7	1,1
47 BLG11 (1)	0,4	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9
48 Bovine Serum Albumin (1)	0,3	0,1	0,4	0,1	1,4	0,1	0,0	0,3	0,2	0,4	0,0	0,6	0,0	1,4	1,2	0,1	0,5	0,1	0,2	0,2
49 β-Lactoglobulin (1)	0,1	0,1	0,1	0,1	1,0	0,4	0,5	0,6	0,9	0,2	0,2	1,2	0,1	1,7	0,4	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2
50 Lactoferrin Bovine Milk (2)	0,0	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	0,9	-0,1	2,4	4,1	0,2	-0,1	11,8	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	0,3	-0,1	0,3
51 HSA (1)	11,1	0,0	0,3	0,1	0,0	0,5	1,4	1,3	0,1	0,1	0,4	13,3	0,3	12,6	0,0	19,2	1,4	0,5	0,7	0,1
52 Casein (1)	0,2	0,2	0,2	0,2	3,5	0,4	0,6	0,9	0,3	0,2	0,5	2,6	0,1	2,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2

Цветовая легенда: □ – отсутствие сенсibilизации; □ – 0,1–0,2 ISU-E; □ – 0,3–0,9 ISU-E; ■ – 1,0–14,9 ISU-E; ■ >15,0 ISU-E; ■ > 100,0 ISU-E

Примечание. Норма – 0,0 ISU-E, Jek – номер образца сыворотки.

- **Таблица 4.** Уровень sIgE к протеинам и пептидам коровьего молока на панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с аллергией на белки коровьего молока без системных аллергических реакций на молочные протеины (n = 21)
- **Table 4.** Level of sIgE to cow's milk proteins and peptides on the Milk Allergen Micro-Array (MAMA) panel (ISAC, ImmunoCAP) in patients with cow's milk protein allergy without systemic allergic reactions to milk proteins (n = 21)

образцы сывороток	Jek 52	Jek 53	Jek 34	Jek 36	Jek 73	Jek 6	Jek 8	Jek 9	Jek 12	Jek 18	Jek 66	Jek 69	Jek 72	Jek 46	Jek 48	Jek 94	Jek 95	Jek 96	Jek 89	Jek 62	Jek 25
№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
аллергены	Slide 18 Array 1	Slide 18 Array 2	Slide 16 Array 1	Slide 16 Array 2	Slide 20 Array 1	Slide 13 Array 1	Slide 13 Array 2	Slide 13 Array 3	Slide 13 Array 4	Slide 14 Array 2	Slide 19 Array 4	Slide 19 Array 5	Slide 19 Array 6	Slide 17 Array 4	Slide 17 Array 5	Slide 21 Array 2	Slide 21 Array 3	Slide 21 Array 4	Slide 20 Array 6	Slide 19 Array 1	Slide 14 Array 5
1 na-cas (1)	0,0	0,2	0,4	0,4	0,0	0,6	0,3	0,3	0,4	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,3	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1
2 nb-cas (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,8	0,3	0,8	2,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2	0,2	0,0	0,1	0,1
3 nk-cas (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,3	0,2	0,3	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
4 nALA (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,9	0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
5 nBLG (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6 nBSA (IgG-free) (1)	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
7 nLf (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
8 raS1-cas (1)	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
9 raS2-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10 rb-cas (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
11 rk-cas (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
12 rALA (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
13 rBLG (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0
14 rBSAF1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15 rBSAF2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
16 rBSAF3 (1)	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,2	0,1	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
17 rLf (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,7	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
18 Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19 Cas2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0
20 Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
21 Cas4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
22 Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
23 Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
24 Casb1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25 Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
26 Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
27 Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28 Lac1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
29 Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30 Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
31 Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
32 Lac5 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
33 Lac6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
34 Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35 Lac8 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
36 BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
37 BLG2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
38 BLG3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
39 BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40 BLG5 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
41 BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
42 BLG7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
43 BLG8 (1)	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
44 BLG9 (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0
45 BLG9iso (1)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,7	0,4	0,7	2,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1
46 BLG10 (2)	0,0	0,2	0,3	0,4	0,0	0,6	0,4	0,3	0,5	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,3	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1
47 BLG11 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,3	0,6	0,6	0,0	-0,1	0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
48 Bovine Serum Albumin (1)	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,3	0,2	0,2	0,6	0,0	2,3	0,0	0,1	0,0	0,0	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0
49 β-Lactoglobulin (1)	0,3	0,4	0,3	0,7	0,1	1,6	1,5	0,2	0,9	0,1	0,5	0,2	2,8	0,1	0,1	1,7	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1
50 Lactoferrin Bovine Milk (2)	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,5	0,2	0,0	2,9	-0,1	1,3	0,1	-0,1	0,2	-0,1	2,1	0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0
51 HSA (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,4	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
52 Casein (1)	0,8	1,6	0,5	0,1	0,2	0,8	0,2	0,2	1,2	0,1	0,9	0,3	2,3	0,1	0,2	5,6	0,4	0,1	0,1	0,2	0,1

Цветовая легенда: □ – отсутствие сенсibilизации; □ – 0,1–0,2 ISU-E; □ – 0,3–0,9 ISU-E; □ – 1,0–14,9 ISU-E; □ – >15,0 ISU-E  
 Примечание. Норма – 0,0 ISU-E, Jek – номер образца сыворотки.

● **Таблица 5.** Уровень sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока на панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с системными проявлениями на белки коровьего молока до элиминации и через 18 мес. безмолочной диеты (n = 12)

● **Table 5.** Level of sIgE to cow's milk allergens and peptides on the Milk Allergen Micro-Array (MAMA) panel (ISAC, ImmunoCAP) in patients with systemic manifestations to cow's milk proteins before elimination and after 18 months of a dairy-free diet (n = 12)

образцы сывороток	Jek 4	Jek 77	Jek 5	Jek 80	Jek 32	Jek 81	Jek 40	Jek 85	Jek 37	Jek 78	Jek 63	Jek 82	Jek 29	Jek 93	Jek 16	Jek 79	Jek 61	Jek 74	Jek 41	Jek 84	Jek 59	Jek 92	Jek 30	Jek 71
№ пациента		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12
аллергены	Slide 12 Array 3	Slide 12 Array 4	Slide 12 Array 5	Slide 12 Array 6	Slide 15 Array 5	Slide 15 Array 6	Slide 16 Array 6	Slide 17 Array 1	Slide 16 Array 3	Slide 16 Array 4	Slide 19 Array 2	Slide 19 Array 3	Slide 15 Array 1	Slide 15 Array 2	Slide 13 Array 5	Slide 13 Array 6	Slide 18 Array 5	Slide 18 Array 6	Slide 17 Array 2	Slide 17 Array 3	Slide 18 Array 3	Slide 18 Array 4	Slide 15 Array 3	Slide 15 Array 4
na-cas (1)	18,2	14,0	0,1	0,0	0,3	0,2	7,3	0,1	0,2	0,1	2,7	2,5	0,1	0,1	1,1	1,4	0,1	0,1	0,0	0,1	0,2	0,1	0,0	0,1
nb-cas (1)	18,4	16,5	0,0	0,0	1,5	1,1	4,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,6	0,8	0,1	0,1	2,1	1,1	0,2	0,1	0,1	0,2
nk-cas (1)	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,5	0,0	0,0
nALA (1)	18,5	10,4	0,0	0,0	0,5	0,7	1,1	0,1	0,0	0,1	0,7	0,4	0,0	0,0	1,7	1,6	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
nBLG (1)	12,8	13,7	0,0	0,0	0,1	0,2	2,8	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2	0,1	0,1	1,5	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,2
nBSA (IgG-free) (1)	15,3	10,9	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,5	0,2	0,1	0,0	0,4	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
nLf (1)	7,2	2,1	-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-0,1	1,1	1,0	0,1	0,0	0,2	0,3	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
raS1-cas (1)	7,8	5,9	0,3	0,1	0,0	0,0	1,5	0,1	0,1	0,0	0,9	0,7	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,2	0,1	0,1	0,1
raS2-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rb-cas (1)	5,0	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rk-cas (1)	17,5	9,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rALA (1)	4,5	2,6	0,0	0,0	0,3	0,2	0,4	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rBLG (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rBSAF1 (1)	5,2	5,7	0,0	0,0	0,9	0,4	1,2	0,0	0,1	0,3	0,5	0,4	0,1	0,1	0,8	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rBSAF2 (1)	9,2	4,8	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,5	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rBSAF3 (1)	14,5	13,2	0,0	0,0	0,6	1,3	1,3	0,0	0,0	0,1	1,0	0,9	0,0	0,0	1,7	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0
rLf (1)	40,6	17,0	0,0	0,0	0,5	0,4	1,3	0,1	0,1	0,0	0,5	0,5	0,1	0,0	1,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0
Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas2 (1)	40,2	15,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0	0,0	1,5	2,7	0,4	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas4 (1)	2,8	2,9	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Casb1 (1)	0,2	0,1	1,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,1	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac1 (1)	0,3	0,8	0,0	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac5 (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac6 (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac8 (1)	28,2	23,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	1,4	1,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG2 (1)	3,9	13,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG5 (1)	6,2	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG7 (1)	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG8 (1)	2,8	1,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	7,2	-0,1	-0,1	-0,1	2,8	1,4	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
BLG9 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	0,3	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG9iso (1)	17,0	15,9	0,7	0,1	1,3	1,2	4,6	0,8	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,3	0,5	0,7	0,1	0,1	2,7	1,0	0,2	0,1	0,1	0,2
BLG10 (2)	20,3	13,9	0,1	0,0	0,4	0,2	7,1	0,1	0,2	0,1	2,8	2,5	0,1	0,1	1,2	1,5	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1
BLG11 (1)	0,4	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	0,7	0,0	0,0
Bovine Serum Albumin (1)	0,3	0,0	0,1	0,1	0,4	0,6	0,0	0,6	1,4	1,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	0,2	0,3	0,1	0,1	0,4	0,2	0,0	0,1
β-Lacto-globulin (1)	0,1	0,1																						

Цветовая легенда: □ – отсутствие сенсibilизации; □ – 0,1–0,2 ISU-E; □ – 0,3–0,9 ISU-E; □ – 1,0–14,9 ISU-E; ■ >15,0 ISU-E

Примечание. Норма – 0,0 ISU-E, Jek – номер образца сыворотки (желтым – 1-е обследование, синим – 2-е обследование этого же пациента).



Таким образом, после повторного обследования на мультиплексной панели был проведен анализ уровня гиперчувствительности к БКМ и сделан прогноз о сроках формирования толерантности к молочным протеинам у каждого из пациентов. Руководствуясь ранее предложенными схемами для повторного введения молочных протеинов при не-IgE-зависимых проявлениях АБКМ [15, 16], пациентам, находящимся в стадии клинической ремиссии, с лабораторными признаками десенсибилизации и при отсутствии гиперчувствительности к нативному и рекомбинантному казеину было начато введение молочных белков в составе выпечки (печенье, маффины, кексы, манники). Пациенты осматривались ежеквартально, диета каждого пациента пересматривалась 1 раз в 3 мес. Врачом оценивалась переносимость введенных продуктов с БКМ, и при хорошей переносимости добавлялись новые варианты продуктов с меньшей термической обработкой молочных протеинов. При возникновении аллергических реакций (обострение атопического дерматита, нарушение частоты и характера стула, ангиоотеки, крапивница) расширение рациона по БКМ приостанавливалось и схема введения молочных протеинов видоизменялась. За последующие три года динамического врачебного наблюдения пациентов и активного введения им молочных протеинов многим детям с АБКМ удалось ввести не только молочные белки в выпечке, но и творожные запеканки и кисломолочные продукты (ряженку, варенец, йогурты, кефир, сметану), а единичным пациентам – нативное молоко. Трехлетнее наблюдение детей без системных проявлений ПА (n = 21) позволило сформировать полную толерантность к БКМ в 100% случаев. В группе детей с системными реакциями на БКМ (n = 20) полную толерантность сформировали 25,0% пациентов (могли употреблять все молочные и кисломолочные продукты, цельное коровье молоко и мороженое в количестве, рекомендуемом для питания детей конкретного возраста), а 40,0% больных смогли есть термически обработанные молочные протеины в составе выпечки, творожных запеканок, блинов, оладий в любом количестве без страха возникновения симптомов системной аллергии. У 35,0% пациентов с ПАН толерантность к БКМ за трехлетний период наблюдений не сформировалась.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Молочные протеины являются первыми чужеродными белками, которые попадают в организм ребенка, и одной из наиболее частых причин ПА и ПАН в педиатрической когорте пациентов [1, 5, 6, 17]. АБКМ имеет высокую этиологическую и клиническую значимость в инициации, персистировании и прогрессировании аллергических симптомов разной степени выраженности вплоть до системных реакций, подвергая жизнь ребенка потенциальной опасности [11, 14, 16]. Системные реакции являются серьезным испытанием для семьи и медицинской службы, значимо снижают качество жизни больного и препятствуют его интеграции в общество [15, 16, 18, 19].

В большинстве случаев АБКМ семья сталкивается с проявлениями ПА у ребенка в младенческом или в раннем детском возрасте. Начальные симптомы, возникающие

в первые дни или недели жизни ребенка, часто недостаточны специфичны и требуют знаний патогенеза и клинических симптомов пищевой аллергии к молочным протеинам.

Как диагностический тест для установления АБКМ на первоначальном этапе используется элиминационная диетотерапия. Элиминация основана на исключении у кормящей матери молочных продуктов [16] или отмене прикормов, содержащих молочные протеины, и инстантных детских смесей на основе коровьего молока из рациона питания пациента [20]. При положительном клиническом результате, полученном в результате исключения молочных белков из питания, безмолочная диета приобретает роль элиминационной терапии. Исключительно элиминация БКМ (монотерапия) показана при легких формах пищевой аллергии и является главной составляющей в составе комплексной терапии (элиминация БКМ и медикаментозное лечение) при тяжелых формах ПА.

На сегодняшний день терапевтический подход в управлении АБКМ складывается в строгом избегании пациентом молочных продуктов до формирования клинической и лабораторной ремиссии и приеме препаратов для купирования жизнеугрожающих состояний, главным из которых является эпинефрин (адреналин), в случае возникновения острых эпизодов системных реакций [17, 21].

В регламентирующих документах продолжительность элиминационной диеты при АБКМ определена сроком не менее 6 мес. с дальнейшим введением молочных протеинов. Эта стратегия формирования вторичной толерантности при АБКМ у детей задокументирована и является на сегодняшний день чрезвычайно актуальной [14].

Таким образом, на современном этапе перед педиатрами стоят последовательно три задачи: максимально быстро диагностировать пищевую аллергию к БКМ, назначить лечебную элиминационную диету, тем самым исключив все возможные риски системных реакций, и своевременно расширить рацион питания после формирования естественной толерантности к молочным аллергенам [22].

Однако в реальной клинической практике возникают трудности и сложности. Персистирующая АБКМ стала встречаться чаще, и значимая часть пациентов не может самостоятельно сформировать естественную толерантность к БКМ [4, 5]. Сложности в формировании вторичной толерантности особенно испытывают дети с системными проявлениями ПА [15]. Действительно, больным с высокой степенью sIgE-антител сложнее выработать десенсибилизацию и последующую толерантность [23] при сохранении риска повторных жизнеугрожающих реакций: случайный или преднамеренный контакт с молочным аллергеном у пациента с ПАН может стать триггером нового системного обострения и последующего увеличения уровня sIgE-зависимой гиперчувствительности [18].

В этой связи возрастает роль лечащего врача, установившего диагноз и назначившего элиминационную диету. Наблюдение педиатра особенно необходимо для формирования толерантности у пациента с АБКМ, перенесшего ПАН. Динамическое наблюдение пациента с персистирующей ПА, планомерное формирование у него вторичной толерантности к молочным протеинам для более

успешного и быстрого преодоления АБКМ не вызывает сомнений в успехе [24–26]. Специалистам понятно, что при ведении пациентов с персистирующей АБКМ важно правильно определить спектр молочных аллергенов и оценить их аллергенный потенциал, спрогнозировать возможности и период формирования толерантности, оценить риски и вероятности повторения жизнеугрожающих эпизодов, спланировать тактику ведения пациента (контрольные явки, повторные и дополнительные исследования), продолжительность элиминационной диеты и предполагаемые этапы расширения рациона питания [27–29].

Для детального исследования профилей аллергенов и пептид-специфической IgE-реактивности к БКМ у пациентов с АБКМ однократное исследование на мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC может быть рекомендовано любому пациенту с АБКМ [9]. Исследование на аллергочипе MAMA позволило в описываемом выше исследовании определить спектр и уровень сенсибилизации к молочным протеинам и с высокой степенью вероятности спрогнозировать риски повторения аллергических реакций и сроки формирования толерантности к молочным протеинам у пациентов.

В соответствии с Конституцией Российской Федерации дети имеют право на здоровую среду обитания и здоровое питание, в т. ч. с учетом имеющихся заболеваний, требующих индивидуального подхода к организации питания. В этой связи еще одним важным аспектом жизни детей, кроме питания, является их социализация. Больным с АБКМ необходимо индивидуальное меню, внимательное отношение персонала, тщательный контроль за приемом пищи, исключающий риск использования ребенком запрещенных продуктов. Реалии жизни диктуют условия, а возможности сводятся к тому, что дети, имеющие системные реакции на пищевые аллергены, до периода формирования пищевой толерантности чаще находятся на домашнем режиме, в редких случаях посещают группы неполного дня или развивающие занятия, позволяющие расширить социальные контакты, но исключить риски, связанные с приемом пищи. Педагогическим сотрудникам, работающим с такими детьми, требуются знания и подготовка по оказанию первой и неотложной помощи, и нередко в детских дошкольных учреждениях исключение контакта с пищевым аллергеном становится ответственностью родителей и самого воспитанника.

Введение молочных продуктов перед началом посещения детского дошкольного учреждения – наиболее правильная тактика ведения пациентов с АБКМ, хотя в настоящее время в детских дошкольных учреждениях допускается употребление детьми готовых домашних блюд, предоставленных родителями, или им может быть организовано лечебное питание, разработанное специалистом-диетологом в соответствии с предоставленными родителями назначениями лечащего врача на основании регламентирующих документов<sup>1</sup>.

Эффективная элиминационная диета сводит риски местных и системных реакций к минимуму и может стать на определенном жизненном этапе препятствием для расширения рациона ребенку. Отсрочка ведения молочных продуктов пациенту, перенесшему тяжелые симптомы, происходит из-за боязни повторений системных реакций даже тогда, когда прошел длительный период элиминации молочных белков (более 12–36 мес.) и обусловлено совместным решением врачей и родителей пациентов. Преодолеть страхи и принять взвешенное решение о введении белков молока в рацион ребенка позволяет повторное обследование пациента на мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC [9]. Двухкратное исследование на микромассиве MAMA (до элиминации аллергена и после длительного периода элиминации) пациентов с тяжелой персистирующей АБКМ и пациентов с системными реакциями на БКМ помогает вести мониторинг и отслеживать уровень и спектр IgE-сенсибилизации.

Ранее было показано, что мониторировать формирование толерантности к коровьему молоку возможно, поскольку снижение уровня sIgE-антител наблюдается только у тех пациентов, у которых формируется клиническая переносимость БКМ [9]. Таким образом, риски острых реакций у пациентов с ПАН при АБКМ при повторном введении молочных белков можно существенно снизить, проведя двухкратное исследование на sIgE-антитела на аллергочипе MAMA.

В представленной нами работе было небольшое общее количество всех пациентов, взятых в исследование, и тех детей, которым было проведено повторное обследование, что является ограничением нашей работы.

Однако полученные нами данные позволяют однозначно рекомендовать обследование пациентов с АБКМ в реальной клинической практике. Однократное исследование больных на мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC показано для уточнения спектра и уровня сенсибилизации, определения фенотипа и имеющихся рисков, а также прогнозирования продолжительности элиминационной диеты и сроков формирования толерантности к БКМ любому пациенту с ПА на молочные протеины. Обследование на мультиплексной панели MAMA в динамике показано пациентам с тяжелыми или системными реакциями на БКМ в анамнезе.

## ВЫВОДЫ

Появление в клинической практике мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC позволит своевременно и более качественно диагностировать IgE-зависимые формы АБКМ, наблюдать пациентов в динамике, не ограничиваясь только исключением причинно-значимого аллергена, а мониторируя спектр и уровень сенсибилизации пациента от времени выставления диагноза до периода формирования толерантности и инициации повторного введения молочных белков в рацион питания ребенка.



Поступила / Received 20.06.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2025  
Принята в печать / Accepted 28.09.2025

<sup>1</sup> Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 27 октября 2020 г. №32 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил и норм СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74791586>; Об утверждении санитарных правил СП 2.4.3648-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям воспитания и обучения, отдыха и оздоровления детей и молодежи». Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&prevDoc=602107773&backlink=1&&nd=102955243>.

## Список литературы / References

- Bertuzzi Z, Coco RR, Muraro A, Nowak-Węgrzyn A. Contribution of molecular allergen analysis to the diagnosis of milk allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(7):46. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0716-z>.
- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gomez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100091. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>.
- Arasi S, Cafarotti A, Fiocchi A. Cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22:181–187. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000823>.
- Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: A systematic review. *Ital J Pediatr.* 2017;43:93. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0410-8>.
- Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014;66:22–33. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.08.005>.
- Linhart B, Freidl R, Elisyutina O, Khatov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular Approaches for Diagnosis, Therapy and Prevention of Cow's Milk Allergy. *Nutrients.* 2019;11(7):1492. <https://doi.org/10.3390/nu11071492>.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;(S23):1–250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>.
- Beyer K, Jarvinen KM, Bardina L, Mishoe M, Turjanmaa K, Niggemann B et al. IgE-binding peptides coupled to a commercial matrix as a diagnostic instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:704–705. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.007>.
- Garib V, Trifonova D, Freidl R, Linhart B, Schleder T, Douladiris N et al. Milk Allergen Micro-Array (MAMA) for refined detection of cow's-milk-specific IgE sensitization. *Nutrients.* 2023;15(10):2401. <https://doi.org/10.3390/nu15102401>.
- Sicherer SH, A Sampson H. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:470–475. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.048>.
- Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022;77(2):357–377. <https://doi.org/10.1111/all.15032>.
- Ильина НИ, Заболотских ИБ, Астафьева НГ, Баялиева НЖ, Куликов АВ, Латышева ТВ и др. Анафилактический шок: клинические рекомендации. 2023. 33 с. Режим доступа: [https://raaci.ru/dat/pdf/allergic\\_shock.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf).
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Курбачева ОМ, Новик ГА и др. Пищевая аллергия: клинические рекомендации. 2018. 50 с. Режим доступа: <https://clck.ru/34pBud>.
- Dribin TE, Schnadower D, Spergel JM, Campbell RL, Shaker M, Neuman MI et al. Severity grading system for acute allergic reactions: A multidisciplinary Delphi study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:173–181. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.003>.
- Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):13–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.10.001>.
- Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select.* 2021;5:195–243. <https://doi.org/10.5414/ALX02257E>.
- Venter C, Meyer R, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A, Mennini M, Pawankar R et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update – XVI – Nutritional management of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2024;17(8):100931. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100931>.
- Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1169–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.027>.
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.
- Pampura A, Esakova N, Zimin S, Filippova E. Anaphylaxis biomarkers: present and future. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2024;56(6):243–251. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.350>.
- Bognanni A, Firmino RT, Arasi S, Chu DK, Chu AWL, Waffenschmidt S et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update – XI – Milk supplement/replacement formulas for infants and toddlers with CMA – Systematic review. *World Allergy Organ J.* 2024;17(9):100947. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100947>.
- Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food. *Allergy.* 2025;80(1):14–36. <https://doi.org/10.1111/all.16345>.
- Sopo SM, Mammarella MDT, Gelsomino M, Mastellone F, Barbato M, Sopo BM et al. Butter and beef tolerance in children with IgE-Mediated Cow's. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2025;38(2):67–70. <https://doi.org/10.1089/ped.2024.0128>.
- Fernández-Lozano C, Olmos-Piñero S, Sánchez-Ruano L, Terrados S, Dieguez MDC, Fernandez-Rivas M et al. Predicting tolerance to cow's milk allergy in children using IgE and IgG4 peptide binding profiles. *Cells.* 2025;14(5):344. <https://doi.org/10.3390/cells14050344>.
- Trakulpark C, Densupsoontorn N. Twelve-month growth and accession of tolerance in infants with cow's milk protein allergy compared among those fed with breast milk or alternative formulae. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2024;42(3):258–269. <https://doi.org/10.12932/AP-300720-0933>.
- Gallagher A, Cronin C, Heng TA, McKiernan A, Tobin C, Flores L et al. Dietary advancement therapy using milk and egg ladders among children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(8):2135–2143. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.057>.
- Trujillo J, Cronin C, Heng TA, Flores L, McGinley AM, Gallagher A et al. A retrospective comparison of IgE-mediated cow's milk protein allergy management strategies in pediatric cohorts. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(7):e14195. <https://doi.org/10.1111/pai.14195>.
- Toca MDC, Parisi C, Fernández A, Tabacco O, Zubiri C, Furnes R et al. Cow's milk allergy treatment. An expert consensus. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202410404. <https://doi.org/10.5546/aap.2024-10404>.
- Meyer R, Groetch M, Santos A, Venter C. The evolution of nutritional care in children with food allergies – With a focus on cow's milk allergy. *J Hum Nutr Diet.* 2025;38(1):e13391. <https://doi.org/10.1111/jhn.13391>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Караулов, О.П. Ковтун, Е.К. Бельтюков  
 Концепция и дизайн исследования – Т.С. Лепешкова, В.Ф. Гариб, Р. Валента, Е.К. Бельтюков  
 Написание текста – Т.С. Лепешкова, В.В. Наумова, Н.А. Зюзева  
 Сбор и обработка материала – Р. Валента, Т.С. Лепешкова, Н.А. Зюзева  
 Обзор литературы – А.В. Караулов, Н.А. Зюзева  
 Анализ материала – Т.С. Лепешкова, В.Ф. Гариб, О.П. Ковтун  
 Статистическая обработка – Т.С. Лепешкова, В.В. Наумова  
 Редактирование – А.В. Караулов, О.П. Ковтун, Е.К. Бельтюков  
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Караулов, О.П. Ковтун, Е.К. Бельтюков

## Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Karaulov, Olga P. Kovtun, Evgeny K. Beltyukov  
 Study concept and design – Tatiana S. Lepeshkova, Victoria F. Garib, Rudolf Valenta, Evgeny K. Beltyukov  
 Text development – Tatiana S. Lepeshkova, Veronika V. Naumova, Natalia A. Zyuzeva  
 Collection and processing of material – Rudolf Valenta, Tatiana S. Lepeshkova, Natalia A. Zyuzeva  
 Literature review – Alexander V. Karaulov, Natalia A. Zyuzeva  
 Material analysis – Tatiana S. Lepeshkova, Victoria F. Garib, Olga P. Kovtun  
 Statistical processing – Tatiana S. Lepeshkova, Veronika V. Naumova  
 Editing – Alexander V. Karaulov, Olga P. Kovtun, Evgeny K. Beltyukov  
 Approval of the final version of the article – Alexander V. Karaulov, Olga P. Kovtun, Evgeny K. Beltyukov

**Информация об авторах:**

**Лепешкова Татьяна Сергеевна**, д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Уральский государственный медицинский университет; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>; [levlpa@mail.ru](mailto:levlpa@mail.ru)

**Валента Рудольф**, д.м.н., профессор, иностранный член РАН, профессор Центра патофизиологии, инфектологии и иммунологии Института патофизиологии и аллергологии, Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23; профессор лаборатории иммунопатологии кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>; [rudolf.valenta@meduniwien.ac.at](mailto:rudolf.valenta@meduniwien.ac.at)

**Гариб Виктория Фирузовна**, д.м.н., профессор, научный сотрудник Центра патофизиологии, инфектологии и иммунологии Института патофизиологии и аллергологии, Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23; руководитель проекта, Международный центр молекулярной аллергологии, Министерство инновационного развития; 100174, Узбекистан, Ташкент, 2-я ул. Ташми, 2; <https://orcid.org/0000-0003-3855-217X>; [viktoriya.garib@meduniwien.ac.at](mailto:viktoriya.garib@meduniwien.ac.at)

**Караулов Александр Викторович**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии и заведующий лабораторией иммунопатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>; [drkaraulov@mail.ru](mailto:drkaraulov@mail.ru)

**Ковтун Ольга Петровна**, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор Уральского государственного медицинского университета; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru)

**Бельтюков Евгений Кронидович**, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; [asthma@mail.ru](mailto:asthma@mail.ru)

**Наумова Вероника Викторовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; [nika.naumova@gmail.com](mailto:nika.naumova@gmail.com)

**Зюзева Наталья Анатольевна**, к.м.н., заместитель главного врача амбулаторно-поликлинической работы, Детская городская клиническая больница №11 города Екатеринбург; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Нагорная, д. 48; <https://orcid.org/0009-0006-8510-0239>; [natanat1308@yandex.ru](mailto:natanat1308@yandex.ru)

**Information about the authors:**

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

**Rudolf Valenta**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Foreign Corr. Member RAS, Professor of the Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Institute of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria; Laboratory of Immunopathology, Department of Clinical Immunology and Allergy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>; [rudolf.valenta@meduniwien.ac.at](mailto:rudolf.valenta@meduniwien.ac.at)

**Victoria F. Garib**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Fellow, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Institute of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria; Project Manager, International Center of Molecular Allergology, Ministry of Innovation Development; 2, 2nd St. Tashmi, Tashkent, 100174, Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0003-3855-217X>; [viktoriya.garib@meduniwien.ac.at](mailto:viktoriya.garib@meduniwien.ac.at)

**Alexander V. Karaulov**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergy, Laboratory of Immunopathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>; [drkaraulov@mail.ru](mailto:drkaraulov@mail.ru)

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

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

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

**Natalia A. Zyuzeva**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Outpatient Work at the Children's City Clinical Hospital No.11; 48, Nagornaya St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-8510-0239>; [natanat1308@yandex.ru](mailto:natanat1308@yandex.ru)



# Клиническое наблюдение пациентов с сочетанным течением хронической спонтанной и индуцированной крапивницы

Г.А. Быкова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>, vahrushevbl\_@mail.ru

В.В. Наумова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

А.А. Царегородцева<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1696-0543>, anya.tsaregorodtseva@mail.ru

Е.К. Бельтюков<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

<sup>2</sup> Свердловская областная больница №2; 620000, Россия, Екатеринбург, Набережная Рабочей Молодежи, д. 3

## Резюме

Хроническая крапивница клинически проявляется в форме спонтанной и индуцируемой крапивницы, которые могут сочетаться у одной трети пациентов. Данная коморбидная ассоциация сопровождается более длительным и тяжелым течением заболевания. В литературе описаны случаи наличия у пациента нескольких подтипов хронической индуцируемой крапивницы (ХИНК), однако масштабные исследования подобных сочетаний не проводились. Целью работы явилась демонстрация клинических случаев пациентов с сочетанным течением ХСК/ХИНК. Описан случай пациентки, женщины 39 лет, с тяжелым течением хронической спонтанной и индуцируемой крапивницы (дермографической, солнечной, индуцируемой холодом, от давления) в сочетании с ангиоотеками лица, губ и век. Также описан случай пациентки, женщины 51 года, с тяжелым течением хронической спонтанной и индуцируемой крапивницы (от давления). В представленных случаях сочетанного течения ХСК с ХИНК продемонстрированы сложности диагностики и определения тактики лечения пациентов. Показано, что при сочетании ХСК/ХИНК стандартные и высокие дозы АГП не приводят к достижению контроля над заболеванием. Назначение анти-IgE-терапии омализумабом было эффективно при коморбидном течении ХСК и одним подтипом ХИНК (от давления), однако не привело к уменьшению симптомов крапивницы при сочетании ХСК и нескольких подтипов ХИНК (дермографической, солнечной, индуцируемой холодом, от давления). Необходимо дальнейшее изучение сочетаний ХСК/ХИНК для оптимизации ведения таких пациентов.

**Ключевые слова:** крапивница, омализумаб, хроническая спонтанная крапивница, хроническая индуцируемая крапивница, обучение пациентов

**Благодарности.** Исследование выполнено в рамках Государственного задания KRWJ-2025-0002 «Автоматизированная система диагностики, мониторинга хронической крапивницы, ангиоотеков на основе цифровых технологий», регистрационный номер 1024022700496-9.

**Для цитирования:** Быкова ГА, Наумова ВВ, Царегородцева АА, Бельтюков ЕК. Клиническое наблюдение пациентов с сочетанным течением хронической спонтанной и индуцированной крапивницы. *Медицинский совет.* 2025;19(20):130–136. <https://doi.org/10.21518/ms2025-397>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical cases of patients with combined course of chronic spontaneous and induced urticaria

Galina A. Bykova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>, vahrushevbl\_@mail.ru

Veronika V. Naumova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

Anna A. Tsaregorodtseva<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1696-0543>, anya.tsaregorodtseva@mail.ru

Evgeny K. Beltyukov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

<sup>1</sup> Ural State Medical University; 3, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia

<sup>2</sup> Sverdlovsk Clinical Regional Hospital No. 2; 3, Naberezhnaya Rabochey Molodezhy, Ekaterinburg, 620000, Russia

## Abstract

Chronic urticaria is divided into chronic spontaneous urticaria (CSU) and induced forms, which may be combined in one third of patients. This comorbid association may be accompanied by longer and more severe disease course. The literature describes cases of patients having several subtypes of chronic induced urticaria (CIndU), but large-scale studies of such combinations have not been conducted. We present two severe CSU/CIndU cases: 39-year-old female patient with a severe course of CSU and CIndU (symptomatic dermographism, solar, cold, delayed pressure) and 51-year-old female patient with a severe course of CSU and CIndU (delayed pressure). The presented cases of combined CSU and CIndU demonstrate the difficulties of such patients' management. It is shown that standard and high doses of antihistamines do not lead to disease control in cases with

CSU/CIndU combinations. Prescription of anti-IgE therapy with omalizumab was effective in comorbid course of CSU and one subtype of CIndU (delayed pressure), but did not lead to decrease in urticaria symptoms in case of combination of CSU and several subtypes of CIndU (symptomatic dermographism, solar, cold, delayed pressure). Further study of CSU/CIndU combinations is necessary to optimize such patients' management.

**Keywords:** urticaria, omalizumab, chronic spontaneous urticaria, chronic induced urticaria, training patients

**Acknowledgments.** The study was carried out within the framework of the State assignment KRJ-2025-0002 "Automated system for diagnostics, monitoring of chronic urticaria, angioedema based on digital technologies", registration number 1024022700496-9.

**For citation:** Bykova GA, Naumova VV, Tsaregorodtseva AA, Beltyukov EK. Clinical cases of patients with combined course of chronic spontaneous and induced urticaria. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(20):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-397>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая крапивница (ХК) – это группа заболеваний, характеризующихся развитием волдырей (уртикариев) и/или ангиоотечков в период не менее 6 нед., с которыми в течение жизни встречается 0,5–1,5% всей популяции [1–3]. Наиболее часто ХК возникает на третьем-пятом десятилетии жизни и чаще поражает женщин в соотношении женщины/мужчины 2:1 [4].

В настоящее время различают спонтанный и индуцируемый типы ХК [1, 5]. Хроническая идиопатическая крапивница является синонимом хронической спонтанной крапивницы (ХСК) [6]. В 40–60% случаев у пациентов с ХСК предполагается аутоиммунная природа заболевания [7]. Аутоиммунная ХСК подразумевает наличие высвобождающих гистамин или активирующих тучные клетки аутоантител к IgE или FcεRI и является подтипом ХСК [6]. Выделяют аутоиммунную ХСК I типа (аутоаллергическую ХСК), в патогенезе которой аутоантитела IgE перекрестно связаны собственными антигенами, например, тиреопероксидазой или интерлейкином-24, а также аутоиммунную ХСК IIb-типа, при которой аутоантитела IgG и IgM направлены против рецепторов IgE (или самого IgE) на поверхности тучных клеток и базофилов [2, 8].

Хроническая индуцируемая крапивница (ХИНК) развивается под действием известного провоцирующего физического или химического фактора. Данный тип крапивницы включает следующие 9 подтипов: симптоматический дермографизм (дермографическая крапивница), индуцируемая холодом (холодовая контактная крапивница), крапивница от давления (замедленная крапивница от давления), солнечная крапивница, индуцируемая теплом (тепловая контактная), вибрационный ангиоотек, холинергическая крапивница, контактная крапивница, аквагенная крапивница [1, 6, 9]. Механизм, при помощи которого триггеры вызывают появление волдырей и/или ангиоотечков, остается изученным недостаточно, однако считается, что ключевую роль играет гистамин, высвобождаемый из активированных и дегранулирующих тучных клеток кожи [9].

Известно, что ХИНК встречается реже, чем ХСК, примерно в 6–44% случаев среди всех ХК, 0,5% – в общей

популяции, при этом среди ХИНК наиболее распространены подтипы с симптоматическим дермографизмом (40,7–78% среди ХК и 2–5% – в общей популяции), холодовая крапивница (5–37% среди ХК и 0,05% – в общей популяции, в странах с холодным климатом эти показатели еще выше), замедленная от давления (3–20% среди ХК). По некоторым данным, также распространен холинергический подтип (6–17,8% среди ХК) [10–17].

В 14–36% случаев (в среднем у 1/3 пациентов) ХИНК протекает в сочетании с ХСК. Данная коморбидная ассоциация может сопровождаться более длительным и тяжелым течением заболевания [11, 13–15].

Для оценки тяжести, активности ХСК и эффективности терапии используются валидизированные опросники Urticaria Activity Score 7 и Urticaria Control Test. Опросник UAS 7 (Urticaria Activity Score 7, или Индекс Активности Крапивницы 7) предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания, таких как количество высыпаний и интенсивность зуда, которую пациент выставляет каждые 24 ч за 7 последовательных дней. Общий балл по UAS 7 за неделю может составлять от 0 до 42 баллов. Тяжесть ХК определяется по следующим критериям: тяжелое течение – 28–42 балла; средняя степень – 16–27 баллов; легкая – 7–15 баллов; 0 – отсутствие симптомов [1]. UCT (Urticaria Control Test, или Тест Контроля Крапивницы) применяется для оценки контроля болезни за последние 4 нед. Пациент отвечает на 4 вопроса, каждый из которых оценивается в диапазоне от 0 до 4 баллов. Максимально возможная сумма баллов – 16, что соответствует полному контролю над болезнью. При результате UCT ≤ 11 баллов у пациента регистрируется неконтролируемое течение хронической крапивницы [1].

По данным международного исследования AWARE, сочетанное течение ХСК/ХИНК ассоциировано с более значимым снижением качества жизни пациентов в сравнении с изолированным течением крапивницы разных типов [18, 19]. Описаны случаи наличия у пациента нескольких подтипов ХИНК, однако масштабные исследования подобных сочетаний не проводились [15].

Целью работы являлась демонстрация клинических случаев пациентов с сочетанным течением ХСК/ХИНК.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка О., женщина, 39 лет, работает воспитателем. На момент включения в регистр пациентов с ХК масса тела 68 кг, рост – 165 см, индекс массы тела – 24,98 кг/м<sup>2</sup>, оценка по тесту активности крапивницы UAS 7 = 40 баллов, по тесту контроля крапивницы UCT = 8 баллов.

Из анамнеза жизни известно, что в детском и взрослом возрасте аллергических заболеваний, сенситизации к бытовым, пылевым, эпидермальным, пищевым аллергенам не отмечалось. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена.

Впервые крапивница появилась в 2014 г., в возрасте 28 лет. Пациентке была проведена консультация врача-инфекциониста, при обследовании выявлен положительный титр IgG к *Toxocara canis*, *Opisthorchis felinus*, в связи с чем была проведена дегельминтизация. В дальнейшем уртикарные высыпания сохранялись, проводилось лечение неседативными антигистаминными препаратами (АГП) в стандартных дозах без эффекта. В 2019 г. консультирована аллергологом-иммунологом, были проведены скарификационные кожные пробы с бытовыми аллергенами, получен отрицательный результат. С 2022 г. отмечает появление рецидивирующих ангиоотечек губ, век, лица. В 2022 г. по поводу ангиоотека, протекавшего без уртикарных высыпаний, госпитализирована в терапевтическое отделение по месту жительства. На фоне терапии системными глюкокортикостероидами (СГКС) был получен выраженный положительный эффект – ангиоотек купирован. Через несколько дней после выписки из стационара пациентка отметила рецидив высыпаний. В течение 2022 г. больная получала лечение только бетаметазоном, внутримышечные инъекции которого проводились 1 раз в 1–2 мес. с неполным положительным эффектом.

С 2024 г. пациентка отмечает ухудшение течения заболевания, когда уртикарные высыпания стали носить генерализованный характер, рецидивирующие ангиоотеки возникали 3–4 раза в месяц. Больная повторно консультирована аллергологом-иммунологом; при подробном сборе анамнеза выявлено, что высыпания появляются, и их количество увеличивается на открытых участках тела при воздействии солнечного света, при замерзании, в местах давления на кожу и при штриховом раздражении кожных покровов.

Результаты дополнительных методов обследования:

Общий анализ крови (ОАК) от 20.08.24:

- лейкоциты –  $8,9 \times 10^9$  / л;
- эритроциты –  $4,5 \times 10^{12}$  / л;
- гемоглобин – 124 г / л;
- тромбоциты –  $243 \times 10^9$  / л;
- эозинофилы – 1% (89 кл/мкл);
- нейтрофилы – 63%;
- лимфоциты – 29%;
- базофилы – 0,3%;
- моноциты – 6,8%.

Общий анализ мочи (ОАМ) от 20.08.24: без значимых клинических изменений.

С-реактивный белок от 20.08.24: 2,17 мг/л (референсные значения 0–5,0).

Д-димер от 20.08.24: 418 нг/мл (референсные значения 0–440).

Тиреотропный гормон (ТТГ) от 20.08.24: 5,06 мкМЕ/л (референсные значения 0,35–5,1).

Антитела к тиреопероксидазе (Анти-ТПО) от 22.08.24: 221,2 МЕ/мл (референсные значения 0–34,0).

IgG к *Helicobacter pylori* от 22.08.24 – не обнаружены.

IgE общий от 22.08.24: 4,08 МЕ/мл (референсные значения 0–100).

Phadiatop Infant, ImmunoCAP от 11.12.23: 0,02 PAU/л (референсные значения < 0,35).

Кал на яйца гельминтов №3 – не обнаружены; антитела к описторхам, лямблиям, токсокарам от 22.08.24 – не обнаружены.

Флюорография от 20.03.24 – органы грудной клетки без патологии.

Внутрикожный тест с аутологичной сывороткой – 8 мм (++) , результат положительный.

Тест с кубиком льда – положительный, появление уртикариев.

Тест со штриховым раздражением кожи – положительный, уртикарный дермографизм.

Установлен диагноз: «Хроническая спонтанная и индуцируемая крапивница (дермографическая, солнечная, индуцируемая холодом, от давления), тяжелое течение (L50.8). Ангиоотеки лица, губ, век».

При дополнительном расспросе был выявлен типичный характер кожной сыпи, а именно появление уртикарных высыпаний, сопровождающихся кожным зудом и разрешающихся бесследно, без вторичных изменений кожных покровов в течение 24 ч, отсутствие цикличности появления элементов. Ангиоотеки являлись частным случаем крапивницы, и у данной пациентки возникали спонтанно. Заболевания, симптомом которых может быть крапивница, в т. ч. мастоцитоз, уртикарный васкулит, брадикинин-опосредованный ангиоотек, анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой, и др., были исключены. Продолжительность течения заболевания более 6 нед. указывает на хронический характер течения крапивницы. Особенности течения крапивницы, а именно спонтанное, идиопатическое возникновение уртикариев, а также появление высыпаний под действием различных факторов указывают на наличие нескольких форм хронической крапивницы у данной пациентки. Положительный тест с аутологичной сывороткой и повышенный уровень анти-ТПО служат маркерами аутоиммунного компонента при хронической крапивнице. Для таких пациентов характерно более тяжелое и резистентное к АГП и омализумабу течение заболевания.

В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с крапивницей, с учетом отсутствия эффекта от лечения неседативными АГП в стандартной дозе, было рекомендовано четырехкратное повышение дозы антигистаминных препаратов – цетиризин 40 мг (4 таблетки) в сутки, ведение опросников. С целью предупреждения рецидивов крапивницы рекомендована модификация образа жизни – избегание воздействия

провоцирующих факторов: активное солнце, холод, давление на кожу; бережный уход за кожей с использованием специализированных моющих средств, адаптированных для чувствительной кожи.

На фоне терапии при повторном приеме через 1 мес. пациенткой отмечено незначительное снижение активности спонтанной крапивницы: UAS 7 = 38–42 балла, соответствующее тяжелому течению заболевания; UCT = 6 баллов, что соответствует неконтролируемому течению крапивницы. Ангиоотеки не рецидивировали. Больной был установлен диагноз: «Хроническая спонтанная и индуцируемая крапивница (дермографическая, солнечная, индуцируемая холодом, от давления), тяжелое течение, резистентная к антигистаминным препаратам. Ангиоотеки лица, губ, век».

Пациентка была включена в территориальный регистр больных с тяжелой ХСК. В течение 6 мес. больная получала терапию второй линии – омализумаб 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (анти-IgE-терапия), а также неседативные АГП системного действия в увеличенной дозе – цетиризин по 40 мг (4 таблетки) в сутки. На фоне терапии ангиоотеки не рецидивировали, однако уртикарные высыпания и кожный зуд сохраняются, положительной динамики в активности и уровне контроля над симптомами заболевания не наблюдается: UAS 7 = 30–42 балла, UCT = 8 баллов. Далее планируется рассмотреть вопрос об увеличении дозы омализумаба до 450 мг 1 раз в 4 нед. (дозировка омализумаба не повышается сразу до 600 мг по экономическим соображениям).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка У., 51 год, женщина, работает крановщиком. На момент включения в регистр ХК масса тела 72 кг, рост – 168 см, индекс массы тела – 25,51 кг/м<sup>2</sup>, UAS 7 = 40 баллов, UCT = 8 баллов.

Из анамнеза жизни известно, что в детском и взрослом возрасте аллергических заболеваний, сенсibilизации к бытовым, пыльцевым, эпидермальным, пищевым аллергенам не отмечалось. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена.

Уртикарные высыпания, сопровождающиеся кожным зудом, беспокоят много лет. Ранее кожная сыпь разрешалась самостоятельно, без применения лекарственных препаратов. С ноября 2021 г. стала беспокоить распространенная крапивница, сопровождающаяся выраженным кожным зудом, а также асимметричные отеки лица в утренние часы после пробуждения, отеки кистей рук после ношения пакетов, сумок. Пациентка получала лечение седативными и неседативными АГП – хлоропирамин, цетиризином, левоцетиризином, лоратадином, эбастин, фексофенадином – без положительного эффекта, в т. ч. в увеличенных дозах. В связи с отсутствием положительного результата лечения был назначен СГКС (дексаметазон), с частичным положительным эффектом, сохранявшимся менее 1 сут.

В апреле 2022 г. пациентка обследовалась и лечилась в отделении аллергологии и иммунологии круглогодичного

стационара; в дальнейшем амбулаторно принимала неседативный АГП – дезлоратадин в четырехкратной увеличенной дозе 20 мг (4 таблетки) в сутки, системные ГКС – преднизолон 20 мг (4 таблетки) в сутки. На фоне снижения дозы преднизолона до 2,5 мг (½ таблетки) возник рецидив в виде генерализованных уртикарных высыпаний. UAS 7 = 31 балл, UCT = 7 баллов.

Результаты дополнительных методов обследования:

Общий анализ крови (ОАК) от 31.05.22:

- лейкоциты –  $13 \times 10^9 / л$ ;
- гемоглобин – 113 г / л;
- тромбоциты –  $318 \times 10^9 / л$ ;
- эозинофилы – 1 % (130 кл/мкл);
- нейтрофилы – 53%;
- лимфоциты – 37%;
- базофилы – 0,4%;
- моноциты – 8,1%.
- Скорость оседания эритроцитов – 4 мм/ч.

С-реактивный белок от 18.04.22: 1,5 мг/л (референсные значения 0–5,0).

Д-димер от 25.04.22: 1840 нг/мл (референсные значения 0–440).

IgE общий от 13.04.22: 220,4 МЕ/мл (референсные значения 0–100).

Эозинофильный катионный белок от 06.04.22: 50 нг/мл (референсные значения 0–24).

Кал на яйца гельминтов №3 от 13.04.22, 15.04.22, 20.04.22 – не обнаружены.

ФГДС от 29.06.22: недостаточность кардии. Хронический поверхностный гастрит, дуоденит.

В 2022 г. больная была включена в территориальный регистр пациентов с ХСК с диагнозом «Хроническая спонтанная и индуцированная крапивница (от давления), тяжелое течение, резистентная к антигистаминным препаратам (L50.8)». С учетом анемии легкой степени и результатов ФГДС проведено дообследование у врача-терапевта. Проведено определение ДНК *H. pylori* в кале с помощью ПЦР – отрицательный результат. Проводилось лечение ингибиторами протонной помпы, прокинетики итроприда гидрохлоридом, гастропротектором ребамипидом.

Типичные уртикарные высыпания, а также ангиоотеки, возникающие спонтанно и под действием физического фактора (давления), время разрешения высыпаний, отсутствие вторичных изменений кожных покровов обуславливают сочетание нескольких форм хронической крапивницы. Была проведена дифференциальная диагностика и исключены другие заболевания, которые могут сопровождаться развитием уртикарной сыпи.

В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с крапивницей, с учетом отсутствия эффекта от лечения неседативными АГП в стандартной и увеличенной дозе назначена терапия омализумабом 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (анти-IgE-терапия), а также АГП системного действия в стандартной дозе – эбастин 10 мг (1 таблетка) в сутки. На фоне терапии пациентка отметила положительный эффект – уменьшение количества элементов кожной сыпи, однако при увеличении срока между инъекциями омализумаба до 7–8 нед. возник



рецидив генерализованных уртикарных высыпаний. При продолжении терапии омализумабом 300 мг 1 раз в месяц и двукратно увеличенной дозы эбастина – 20 мг в сутки – достигнута стойкая ремиссия (UAS 7 = 0 баллов, UCT = 15 баллов).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основой терапии ХК, в особенности ХИНК и при сочетанном течении ХСК/ХИНК, является обучение пациентов, элиминация причин возникновения, известных триггеров и фармакотерапия [1, 20]. Важно уделять внимание уменьшению воздействия провоцирующих факторов. К ним, помимо известных и наиболее распространенных триггеров – физических раздражителей (тепло, холод, экстремальная влажность, давление, физическая нагрузка, потливость, вибрация, вода и солнечный свет), относят стресс и некоторые лекарственные средства, в т. ч. нестероидные противовоспалительные препараты, ацетилсалициловую кислоту и антибактериальные препараты группы бета-лактамов. НПВП могут усугублять кожные симптомы у 25–50% пациентов с ХК. Также показано, что некоторые пищевые продукты, в особенности арахис, куриное яйцо, шоколад, красители, а также прием горячей и острой пищи, алкогольных напитков могут усилить симптомы крапивницы у некоторых пациентов. Горячий душ и чрезмерная влажность являются общим триггером для многих пациентов с ХК, в то время как тесная одежда или резинки могут усугубить симптомы для пациентов с замедленной от давления ХК. Сопутствующий стресс, нарушение сна, инфекционные заболевания, предменструальный синдром также могут усилить симптомы заболевания [4, 7, 14, 21, 22]. Несоблюдение данных рекомендаций по образу жизни в период обострения заболевания может снижать эффективность медикаментозной терапии ХК. Однако исключение провоцирующих факторов не всегда возможно, в таком случае необходимо медикаментозное лечение.

Необходимо дифференцировать ХК с другими заболеваниями и состояниями, симптомами которых могут выступать крапивница и ангиоотеки, в т. ч. с острой крапивницей, уртикарным васкулитом, пигментной крапивницей, гиперэозинофильными синдромами, синдромом моноклональной активации тучных клеток, аутовоспалительными уртикарными синдромами и др. [2, 23].

Тяжесть течения заболевания, плохой ответ на терапию АГП в клиническом случае 1, хороший терапевтический ответ на терапию омализумабом в клиническом случае 2 могут быть связаны с наличием некоторых прогностических биомаркеров. В литературе обсуждается значение различных предикторов тяжести течения ХК и отсутствие ответа на терапию. По мнению П.В. Колхира и соавт., предиктором хорошего ответа на неседативные АГП служит высокий уровень общего IgE, в то время как высокий уровень маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и коагуляции (D-димер, фибриноген) ассоциирован со слабым ответом на терапию АГП [24]. В других исследованиях повышение уровня D-димера в плазме выявлялось лишь

у 50% пациентов с тяжелой формой ХСК [25]. Предполагается, что уровень общего IgE также может использоваться в качестве предиктора ответа на омализумаб у пациентов с ХСК [26]. Данные закономерности находят отражение в представленных клинических случаях.

В обзоре M. Sánchez-Borges et al. показано, что положительный внутрикожный тест с аутологичной сывороткой также может быть связан с тяжелой ХСК, а сочетание с ХИНК и рецидивирующими ангиоотеками ассоциировано с более длительным течением заболевания [27]. Показано, что сочетание ХСК/ХИНК, в отличие от пациентов с изолированной ХИНК, ассоциировано с более старшим возрастом начала заболевания (медиана: 39,5 [30,8–56,8] против 37,0 [26,0–45,0] года,  $p = 0,009$ ), более высокой частотой развития ангиоотеков (48% [28/58] против 20% [43/215],  $p < 0,001$ ), более высокой частотой применения ГК (9% [5/58] по сравнению с 0,5% [1/215],  $p = 0,002$ ) и терапией омализумабом (14% [8/58] по сравнению с 5% [10/215],  $p = 0,031$ ) [10].

В исследованиях эффективность лечения ХСК АГП достигалась в 12–39%, в то время как 8–18% пациентов с ХИНК достигали контроля крапивницы при лечении с четырехкратно увеличенными дозами АГП [10]. Показано, что у большей части пациентов с сочетанием ХСК/ХИНК контроль над течением заболевания был достигнут при приеме увеличенных доз АГП [14].

Эффективность омализумаба при лечении сочетания ХСК и ХИНК, а также ХСК и нескольких подтипов ХИНК изучена недостаточно, однако, по данным некоторых исследований, омализумаб является эффективным средством лечения различных подтипов ХИНК в сочетании с ХСК или без нее [11, 13, 18].

В первом клиническом случае неэффективность стандартной дозы омализумаба у пациентки при сочетании ХСК с несколькими подтипами ХИНК заставляет рассмотреть возможность увеличения дозы омализумаба и/или сокращения интервала между введениями до 2 нед. – такой подход обсуждается в международных рекомендациях по лечению хронической крапивницы [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в представленных случаях сочетанного течения ХСК с ХИНК продемонстрированы сложности диагностики и определения тактики лечения пациентов. Показано, что при сочетании ХСК/ХИНК стандартные и высокие дозы АГП не приводят к достижению контроля над заболеванием. Назначение анти-IgE-терапии омализумабом было эффективно при коморбидном течении ХСК и одним подтипом ХИНК (от давления), в то время как при сочетании ХСК и нескольких подтипов ХИНК (дермографической, солнечной, индуцируемой холодом, от давления) уменьшения симптомов крапивницы не наблюдалось. Необходимо дальнейшее исследование сочетаний ХСК/ХИНК для оптимизации ведения таких пациентов.



Поступила / Received 25.08.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2025  
Принята в печать / Accepted 09.09.2025

## Список литературы / References

- Кубанов АА, Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Аравийская ЕР, Астафьева НГ, Базаев ЕТ и др. Крапивница: *клинические рекомендации*. 2023. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/крапивница-кр-рф-2023/17693>
- Ильина НИ, Данилычева ИВ, Дорофеева ИВ, Елисютина ОГ, Курбачева ОМ, Латышева ЕА и др. Хроническая крапивница в теории и практике. Опыт UCARE-центров – практическим врачам. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(1):79–96. <https://doi.org/10.36691/RJA1425>.
- Ilina NI, Danilicheva IV, Dorofeeva IV, Elisuitina OG, Kurbacheva OM, Latysheva EA et al. Chronic urticaria in theory and practice. Experience of UCARE-centers for clinicians. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):79–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1425>.
- Новиков ПИ, Колхир ПВ, Муравьева ЕА, Моисеев СВ, Олисова ОЮ, Никитин ЕА и др. Хроническая крапивница с моноклональной секрецией иммуноглобулина М (синдром Шницлера): описание двух клинических случаев. *Фарматека*. 2013;(15):90–96. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/12289>.
- Novikov PI, Kolkhir PV, Muravyeva EA, Moiseev SV, Olishova OY, Nikitin EA et al. Chronic urticaria with the immunoglobulin M monoclonal secretion (schnitzler syndrome): a description of two clinical cases. *Farmateka*. 2013;(15):90–96. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/12289>.
- Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic urticaria: an overview of treatment and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):27–37. <https://doi.org/10.2174/1872213X13666190328164931>.
- Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):31. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-31>.
- Sadowska B, Gawinowska M, Sztormowska M, Chełmińska M. Hypersensitivity of azo dyes in urticaria patients based on a single-blind, placebo-controlled oral challenge. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(5):877–879. <https://doi.org/10.5114/ada.2021.110263>.
- Рубцова ЛА, Круглова ЛС, Круглова МС. Хроническая спонтанная крапивница: высокие дозы и длительное применение неседативных антигистаминных препаратов второго поколения. *Кремлевская медицина*. 2022;(2):74–86. <https://doi.org/10.26269/mxvp-ny43>.
- Rubtsova LA, Kruglova LS, Kruglova MS. Chronic spontaneous urticaria: high doses and prolonged intake of non-sedative antihistamines of the second generation. *Kremlin Medicine Journal*. 2022;(2):74–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.26269/mxvp-ny43>.
- Marcelino J, Baumann K, Skov PS, Pereira Santos MC, Wyroslak I, Scheffel J et al. What basophil testing tells us about CSU patients – results of the CORSA Study. *Front Immunol*. 2021;12:742470. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742470>.
- Kulthanan K, Church MK, Grekowitz EM, Hawro T, Kiefer LA, Munprom K et al. Evidence for histamine release in chronic inducible urticaria – a systematic review. *Front Immunol*. 2022;13:901851. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.901851>.
- Bizjak M, Košnik M. Key differences between chronic inducible and spontaneous urticaria. *Front Allergy*. 2024;5:1487831. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1487831>.
- Скандер ДМ, Алленова АС, Самсонов МЛ, Колхир ПВ. Эффективность омализумаба у больных хронической спонтанной крапивницей в сочетании с несколькими формами индуцированной крапивницы. *Медицинский алфавит*. 2019;2(21):5–8. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21\(396\)-5-8](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21(396)-5-8).
- Skander DM, Allenova AS, Samsonyan ML, Kolkhir PV. Effectiveness of omalizumab in patients with chronic spontaneous and inducible urticaria. *Medical Alphabet*. 2019;2(21):5–8. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21\(396\)-5-8](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21(396)-5-8).
- Скандер ДМ, Алленова АС, Колхир ПВ. Хроническая индуцированная крапивница: алгоритм лечения. *Лечащий врач*. 2018;(7):68–71. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/07/15437033>.
- Skander DM, Allenova AS, Kolkhir PV. Chronic inducible urticaria: treatment algorithm. *Lechaschi Vrach*. 2018;(7):68–71. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/07/15437033>.
- Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1726–1734. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.031>.
- Pereira AR, Motta AA, Kalil J, Agondi RC. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment. *Einstein*. 2020;18:eAO5175. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020AO5175](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5175).
- Фомина ДС, Мальцева НП, Сердотецкова СА, Данилычева ИВ, Лебедекина МС, Михайлова ВИ и др. Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве. *Российский аллергологический журнал*. 2022;19(3):317–327. <https://doi.org/10.36691/RJA1573>.
- Fomina DS, Maltseva NP, Serdotetskova SA, Danilicheva IV, Lebedkina MS, Mikhailova VI et al. Epidemiology of chronic inducible urticaria in Moscow. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):317–327. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1573>.
- Борзова ЕЮ. Диагностика хронических индуцированных крапивниц. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(2):5–13. <https://doi.org/10.36691/RJA1191>.
- Borzova EY. The diagnosis of chronic inducible urticarias. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(2):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1191>.
- Дворянкова ЕВ, Корсунская ИМ. К вопросу о хронической крапивнице. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(3):413–418. <https://doi.org/10.17116/klinderm.202019031413>.
- Dvoryankova EV, Korsunskaya IM. Revisiting the chronic urticaria. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(3):413–418. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderm.202019031413>.
- Сердотецкова СА, Данилычева ИВ, Фомина ДС, Мальцева НП, Ковалькова ЕВ, Лебедекина МС и др. Хроническая индуцированная крапивница: классификация, современные аспекты диагностики и терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2023;20(1):74–96. <https://doi.org/10.36691/RJA1925>.
- Serdotetskova SA, Danilicheva IV, Fomina DS, Maltseva NP, Kovalkova EV, Lebedkina MS et al. Chronic-induced urticaria: classification, actual aspects of diagnosis and therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):74–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1925>.
- Maurer M, Giménez-Arnau A, Ensina LF, Chu CY, Jaumont X, Tassinari P. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results. *World Allergy Organ J*. 2020;13(9):100460. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100460>.
- Iannello S, Cavaleri A, Milazzo P, Cantarella S, Belfiore F. Low fasting serum triglyceride level as a precocious marker of autoimmune disorders. *MedGenMed*. 2003;5(3):20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14600656>.
- Sadowska B, Gawinowska M, Sztormowska M, Chełmińska M. Hypersensitivity of azo dyes in urticaria patients based on a single-blind, placebo-controlled oral challenge. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(5):877–879. <https://doi.org/10.5114/ada.2021.110263>.
- Kayiran MA, Akdeniz N. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanb*. 2019;6(1):93–99. <https://doi.org/10.14744/nci.2018.75010>.
- Matos AL, Figueiredo C, Gonçalves M. Differential diagnosis of urticarial lesions. *Front Allergy*. 2022;3:808543. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.808543>.
- Колхир ПВ, Олисова ОЮ, Кочергин НГ. Эндотипическая классификация хронической спонтанной крапивницы: путь к персонализированной терапии. *Лечащий врач*. 2015;(5):45–50. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436225>.
- Kolkhir PV, Olishova OY, Kochergin NG. Analysis of drug therapy for ARVI and influenza and patient satisfaction with it: the results of the international cohort study FLU-EE. *Lechaschi Vrach*. 2015;(5):45–50. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436225>.
- Asero R. Severe CSU and activation of the coagulation/fibrinolysis system: clinical aspects. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;52(1):15–17. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.109>.
- Пономарева АВ, Шаталова ОВ, Развалова ОВ. Возможные предикторы эффективности терапии омализумабом тяжелой хронической спонтанной крапивницы. *Лекарственный вестник*. 2021;84(4):48–52. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1640690405-drugs-bulletin-2021-4-4036.pdf>.
- Ponomareva AV, Shatalova OV, Razvalyeva OV. Possible predictors of omalizumab therapy efficacy in severe chronic spontaneous urticaria. *Lekarstvennyi Vestnik*. 2021;84(4):48–52. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1640690405-drugs-bulletin-2021-4-4036.pdf>.
- Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):964–971. <https://doi.org/10.1111/jdv.14221>.
- Zuberbier T, Abdul Latif AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/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>.

**Вклад авторов:***Концепция статьи* – В.В. Наумова*Концепция и дизайн исследования* – Г.А. Быкова, В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков*Написание текста* – Г.А. Быкова, А.А. Царегородцева*Сбор и обработка материала* – Г.А. Быкова, А.А. Царегородцева*Обзор литературы* – А.А. Царегородцева*Анализ материала* – В.В. Наумова*Редактирование* – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков*Утверждение окончательного варианта статьи* – Е.К. Бельтюков**Contribution of authors:***Concept of the article* – Veronika V. Naumova*Study concept and design* – Galina A. Bykova, Veronika V. Naumova, Yevgeniy K. Beltyukov*Text development* – Galina A. Bykova, Anna A. Tsaregorodtseva*Collection and processing of material* – Galina A. Bykova, Anna A. Tsaregorodtseva*Literature review* – Anna A. Tsaregorodtseva*Material analysis* – Veronika V. Naumova*Editing* – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov*Approval of the final version of the article* – Evgeny K. Beltyukov**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:**

**Быкова Галина Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, аллергологии и иммунологии, старший научный сотрудник лаборатории иммунопатологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; врач – аллерголог-иммунолог, пульмонолог, руководитель Регионального центра аллергологии и иммунологии, Свердловская областная больница №2; 620000, Россия, Екатеринбург, Набережная Рабочей Молодежи, д. 3; vahrushevbl@mail.ru

**Наумова Вероника Викторовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии, аллергологии и иммунологии, заведующая лабораторией иммунопатологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; nika.naumova@gmail.com

**Царегородцева Анна Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории иммунопатологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; врач-терапевт, Свердловская областная больница №2; 620000, Россия, Екатеринбург, Набережная Рабочей Молодежи, д. 3; anya.tsaregorodtseva@mail.ru

**Бельтюков Евгений Кронидович**, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, аллергологии и иммунологии, главный научный сотрудник лаборатории иммунопатологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; asthma@mail.ru

**Information about the authors:**

**Galina A. Bykova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Faculty Therapy, Allergology and Immunology, Senior Researcher, Laboratory of Immunopathology, Ural State Medical University; 3, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia; Allergologist-Immunologist, Pulmonologist, Head of the Regional Center of Allergology and Immunology, Sverdlovsk Clinical Regional Hospital No. 2; 3, Naberezhnaya Rabochey Molodezhy, Ekaterinburg, 620000, Russia; vahrushevbl@mail.ru

**Veronika V. Naumova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Allergology and Immunology, Head of Laboratory of Immunopathology, Ural State Medical University; 3, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia; nika.naumova@gmail.com

**Anna A. Tsaregorodtseva**, Junior Researcher, Laboratory of Immunopathology, Ural State Medical University; 3, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia; Therapist, Sverdlovsk Clinical Regional Hospital No. 2; 3, Naberezhnaya Rabochey Molodezhy, Ekaterinburg, 620000, Russia; anya.tsaregorodtseva@mail.ru

**Evgeny K. Beltyukov**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Faculty Therapy, Allergology and Immunology, Chief Researcher, Laboratory of Immunopathology, Ural State Medical University; 3, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia; asthma@mail.ru

## 20-валентная вакцина – новые возможности в борьбе с пневмококковой инфекцией у детей и взрослых

**А.В. Жестков**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>, [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru)

**Л.Д. Власова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-0552-2762>, [ldv555555@gmail.com](mailto:ldv555555@gmail.com)

**М.О. Золотов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>, [m.o.zolotov@samsmu.ru](mailto:m.o.zolotov@samsmu.ru)

**В.В. Кулагина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8824-0046>, [vvksam@mail.ru](mailto:vvksam@mail.ru)

<sup>1</sup> Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

<sup>2</sup> Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

### Резюме

Пневмококковая инфекция, вызываемая *Streptococcus pneumoniae*, является глобальной проблемой здравоохранения и характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, особенно среди детей и пожилых людей. Актуальность обусловлена широким спектром клинических форм данной инфекции (от неинвазивных до генерализованных), значительными экономическими затратами на лечение пациентов и растущей антибиотикорезистентностью возбудителя. Известно более 100 серотипов пневмококка, причем в большинстве случаев инфекция вызывается около 20 из них. Иммунизация признана наиболее эффективной мерой контроля над пневмококковой инфекцией. Вакцинопрофилактика осуществляется с использованием полисахаридных (ППВ) и конъюгированных (ПКВ) вакцин. ПКВ, такие как Превенар 13, обладают большей иммуногенностью и эффективностью благодаря Т-клеточному иммунному ответу и формированию клеток памяти, в отличие от Т-независимого ответа ППВ. В 2025 г. в России была зарегистрирована новая 20-валентная конъюгированная вакцина Превенар 20, которая включает 13 серотипов Превенара 13 и 7 дополнительных серотипов. Эта вакцина показана для активной иммунизации детей с 6 нед. и взрослых с 18 лет. В клинических испытаниях препарата Превенар 20 был продемонстрирован иммунный ответ, сопоставимый с ответом на существующие вакцины Превенар 13 и Пневмовакс 23 в разных возрастных группах, а также был подтвержден высокий профиль безопасности препарата. Превенар 20 является важным достижением в пневмококковой вакцинации, предлагая расширенную защиту против циркулирующих серотипов и потенциально снижая бремя заболевания, особенно в группах повышенного риска. Дальнейшие пострегистрационные исследования позволят уточнить долгосрочную эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция, 20-валентная вакцина, полисахаридные антигены, серотип, иммунный ответ

**Для цитирования:** Жестков АВ, Власова ЛД, Золотов МО, Кулагина ВВ. 20-валентная вакцина – новые возможности в борьбе с пневмококковой инфекцией у детей и взрослых. *Медицинский совет*. 2025;19(20):137–144. <https://doi.org/10.21518/ms2025-466>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## 20-valent vaccine – new opportunities in the fight against pneumococcal infection in children and adults

**Alexander V. Zhestkov**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>, [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru)

**Lyubov D. Vlasova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-0552-2762>, [ldv555555@gmail.com](mailto:ldv555555@gmail.com)

**Maxim O. Zolotov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>, [m.o.zolotov@samsmu.ru](mailto:m.o.zolotov@samsmu.ru)

**Vera V. Kulagina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8824-0046>, [vvksam@mail.ru](mailto:vvksam@mail.ru)

<sup>1</sup> Samara Medical Institute Reaviz; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia

<sup>2</sup> Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

### Abstract

Pneumococcal infection caused by *Streptococcus pneumoniae* poses a serious health threat worldwide, leading to high morbidity and mortality, especially among children and the elderly. Its danger lies in the variety of clinical manifestations (from non-invasive to generalized), significant economic costs of treatment, and growing resistance of the bacteria to antibiotics. There are more than 100 serotypes of pneumococcus, but most infections are caused by about 20 of them. Vaccination is the most effective way to fight this infection. Polysaccharide (PPV) and conjugate (PCV) vaccines are used for prevention. PCVs, such as Prevenar 13, are more effective and elicit a strong immune response through T-cell activation and memory cell formation, unlike PPVs, which elicit a T-independent response. In 2025, a new 20-valent conjugate vaccine, Prevenar 20, was registered in Russia. It includes all 13 serotypes of Prevenar 13 and 7 additional ones, thus expanding protection. The vaccine is approved for children older than 6 weeks and adults 18 years of age and older. Clinical studies have shown that Prevenar 20 elicits an immune response comparable to existing vaccines Prevenar 13 and Pneumovax 23 and has a high safety profile. This new vaccine represents a significant step forward in the fight against pneumococcal infection, offering broader protection and potentially reducing morbidity, especially among high-risk groups. Long-term efficacy and safety will be further evaluated in post-marketing studies.



**Keywords:** pneumococcal infection, 20-valent vaccine, polysaccharide antigens, serotype, immune response

**For citation:** Zhestkov AV, Vlasova LD, Zolotov MO, Kulagina VV. 20-valent vaccine – new opportunities in the fight against pneumococcal infection in children and adults. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):137–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-466>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пневмококковая инфекция представляет актуальную проблему современной медицины во всем мире и в Российской Федерации. Этиологическими агентами данного заболевания являются представители вида *Streptococcus pneumoniae* (пневмококки) различных серотипов. В структуре пневмококковой инфекции выделяют инвазивные, или генерализованные, неинвазивные формы и носительство [1–3]. К неинвазивным относятся острый средний отит, синусит и пневмония без бактериемии. Среди генерализованных форм выделяют пневмонию с бактериемией, менингит, эндокардит, бактериемию, сепсис [4–8]. *S. pneumoniae* является самым часто встречаемым возбудителем внебольничной пневмонии. Заболевание характеризуется высокой летальностью, а также значительными затратами на лечение [9]. В 2021 г. *S. pneumoniae* стал причиной наибольшего количества смертей от внебольничных инфекций нижних дыхательных путей [10].

В группу риска пневмококковой инфекции входят дети первого года жизни, лица пожилого и старческого возраста, пациенты с иммунодефицитом, в том числе больные с ВИЧ-инфекцией, лица с хроническими неинфекционными заболеваниями (сахарный диабет, болезни системы кровообращения, алкоголизм и др.), а также подлежащие призыву на военную службу и проживающие в организациях социального обслуживания [11–13]. Нередко после перенесенной пневмококковой инфекции у пожилых пациентов развиваются серьезные осложнения, например, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, снижение когнитивных функций и сокращение продолжительности жизни [14].

*S. pneumoniae* занимает одно из первых мест среди возбудителей инфекций, вызываемых бактериальными микроорганизмами, а также выделяется как патоген с возможной высокой резистентностью к антиинфекционным препаратам. Для инвазивной пневмококковой инфекции характерны неблагоприятные исходы, такие как утрата зрения, потеря слуха, эпилепсия, нарушение функций ЦНС, тромбоз сосудов головного мозга, поражение перикарда и ряд других [15, 16]. По данным Всемирной организации здравоохранения, *S. pneumoniae* является причиной 1,6 млн летальных случаев и четвертой по частоте причиной септицемии и менингита [17, 18]. Инвазивные пневмококковые инфекции представляют самую распространенную причину смертности среди детей до 5 лет и взрослых старше 60–70 лет [19].

Таким образом, заболевания, вызванные *S. pneumoniae*, представляют вызов для медицины XXI в. Для полноценной борьбы с возбудителем и снижения антибиотикорезистентности требуется не только правильно подобранное

лечение антибактериальными препаратами, но и обязательное проведение вакцинопрофилактики.

**Цель** исследования – провести анализ источников литературы и оценить современные возможности профилактики пневмококковой инфекции новой 20-валентной вакциной.

## АНТИГЕННАЯ СТРУКТУРА *S. PNEUMONIAE* И ИММУНИТЕТ К ВОЗБУДИТЕЛЮ

Деление *S. pneumoniae* на серотипы основано на различиях в антигенной структуре полисахаридной капсулы, которая является фактором патогенности, защищая микроорганизм от захвата фагоцитами и снижая эффективность антибактериальных препаратов [20]. На настоящий момент известно более 100 серотипов пневмококка [17, 19, 21, 22]. Независимо от возраста больных, более 80% случаев пневмококковой инфекции вызваны 20 серотипами [6, 21, 23]. Кроме того, существует связь между строением капсулы серотипа и клинической формой, тяжестью течения и исходом болезни. Наиболее часто инвазивные пневмококковые инфекции ассоциированы со следующими серотипами: 1, 5, 6A/B, 9V, 14, 18A/C, 19A/F и 23F [20].

В настоящее время проблема устойчивости штаммов *S. pneumoniae* к воздействию антибиотиков становится все более актуальной. Так, в последние годы было отмечено снижение чувствительности пневмококка к β-лактамам, макролидам, тетрациклину, клиндамицину и метронидазолу [24]. В Российской Федерации отмечен низкий уровень чувствительности к ко-тримоксазолу и тетрациклину [25]. С 2017 г., согласно заключению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмококк относится к возбудителям, у которых быстро развивается резистентность к антиинфекционным препаратам и борьба с которыми требует срочного поиска новых химиотерапевтических средств [26, 27].

Одной из наиболее эффективных мер в контроле пневмококковых инфекций и уменьшении их социально-экономического бремени является иммунизация. Вакцинация против основных инфекций – одно из наиболее значимых достижений человечества, она способствовала повышению продолжительности жизни во всех странах мира. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции проводится с применением поливалентных вакцин, которые содержат капсульные антигены [28–30]. Иммунитет, вырабатываемый как в результате вакцинации, так и при естественном инфицировании, является специфичным в отношении конкретного серотипа. Однако в источниках литературы представлены данные о формировании перекрестной защиты (для серотипов 6A/6B, 6A/6C и 19A/19F) [26].

Выделяют два вида пневмококковых вакцин: полисахаридные (ППВ) и конъюгированные (ПКВ). В состав ППВ входят антигены 23 серотипов пневмококка, что обеспечивает широкий спектр защиты [31]. Однако полисахаридные антигены формируют нестойкий иммунный ответ, т.к. в ходе воспаления не образуются клетки памяти. Поэтому требуется повторное введение препарата. Кроме того, ППВ неэффективна у детей в возрасте до 2 лет.

В состав конъюгированных вакцин также включены полисахаридные антигены, но они адсорбированы на белке-носителе (дифтерийный белок CRM197). Поэтому в иммунный ответ на ПКВ вовлекаются Т-лимфоциты, что приводит к формированию клеток иммунологической памяти. Конъюгированные вакцины у взрослых вводятся однократно, эффективны у детей с 2 мес. и снижают носительство *S. pneumoniae*, обладают популяционным эффектом (ПКВ13). Таким образом, ПКВ обладают большей иммуногенностью и эффективностью по сравнению с ППВ [28].

До 2025 г. в РФ были зарегистрированы и активно применялись в клинической практике ПКВ 13 и ППВ 23 [32–34]. Конъюгированная 13-валентная вакцина Превенар 13 компании Pfizer (США) была зарегистрирована в России 3 октября 2011 г. и в 2014 г. включена в Национальный календарь профилактических прививок. Полисахаридная вакцина Пневмовакс 23 (производитель – Merck Sharp&Dohme Corp., США) также использовалась у детей и взрослых. Учитывая значимые различия в составе, вакцины дополняли друг друга. В соответствии с клиническими рекомендациями вначале проводилось введение ПКВ 13. В зависимости от иммунного статуса, но не ранее чем через 8 нед. проводилась иммунизация ППВ 23 [35]. Также в разработке ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России находится 16-валентная вакцина ПКВ 16, в настоящее время проводятся ее клинические испытания. В 2025 г. в Российской Федерации была зарегистрирована 20-валентная вакцина Превенар 20 компании Pfizer, США.

## НОВАЯ 20-ВАЛЕНТНАЯ ВАКЦИНА ПРЕВЕНАР 20. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Превенар 20 – полисахаридная конъюгированная адсорбированная 20-валентная вакцина, разработанная компанией Pfizer для профилактики пневмококковой инфекции и зарегистрированная в Российской Федерации 27 июня 2025 г.<sup>1</sup> Препарат представляет собой гомогенную суспензию белого цвета для внутримышечного введения, объемом 0,5 мл на дозу.

Действующими веществами вакцины являются пневмококковые конъюгаты полисахаридной природы 13 серотипов, которые входят в состав вакцины Превенар 13, а также 7 дополнительных серотипов: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F + 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B [36–38]. Пневмококковые полисахариды конъюгированы на белке-носителе CRM197 и адсорбированы на фосфате алюминия.

Показанием к применению вакцины является активная иммунизация для профилактики инвазивной пневмококковой инфекции, острого среднего отита и пневмонии, вызываемых *S. pneumoniae*, у детей в возрасте от 6 нед. до 18 лет и для профилактики инвазивной инфекции и пневмонии у взрослых с 18 лет.

Схема вакцинации детей в возрасте от 6 нед. до 15 мес. может состоять из 3-х или 4-х доз: в рамках программы массовой иммунизации младенцев, рекомендованная схема состоит из трех доз. Первую дозу обычно вводят со 2-го месяца жизни (можно вводить начиная с возраста 6 недель), а вторую – через 2 месяца. Введение третьей дозы (ревакцинации) рекомендовано в возрасте от 11 до 15 месяцев; ПКВ 20 можно вводить в виде серии из 4-х доз. Первичная серия для младенцев состоит из трех доз, при этом первая доза, как правило, вводится со второго месяца жизни (можно вводить начиная с возраста 6 нед.), а интервал между дозами составляет не менее 4-х нед. Введение четвертой дозы (ревакцинация) рекомендовано в возрасте от 11 до 15 мес. Лицам 18 лет и старше препарат вводится однократно. Допускается вводить препарат детям одновременно с антигенами вакцин против следующих инфекционных заболеваний: столбняк, дифтерия, гепатит В, коклюш (бесклеточный коклюшный компонент), корь, полиомиелит, эпидемический паротит, ветряная оспа, краснуха (инактивированные вакцины), инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* типа b. Взрослым можно вводить Превенар 20 одновременно с 4-валентной инактивированной адъювантной вакциной против сезонного гриппа. Также 20-валентную вакцину против пневмококковой инфекции разрешается применять одновременно с вакциной против коронавирусной инфекции COVID-19 на основе матричной рибонуклеиновой кислоты.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ВАКЦИНЫ ПРЕВЕНАР 20

Для оценки эффективности новой пневмококковой вакцины были проведены клинические исследования, результаты которых продемонстрировали, что иммунный ответ, вызываемый препаратом Превенар 20 сравним с иммунным ответом, вызываемым двумя другими препаратами – ПКВ Превенар 13 и ППВ Пневмовакс 23 (производитель – Merck Sharp&Dohme Corp., содержит полисахариды 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Вместе эти вакцины охватывают серотипы пневмококка, против которых направлен Превенар 20 [39].

В одном из исследований более 3 тыс. участников старше 60 лет были разделены на 2 группы [40]. Первой группе вводился препарат Превенар 20, второй – Превенар 13 с вакцинацией Пневмоваксом 23 через месяц. Уровни антител были сопоставимы в обеих группах для всех серотипов, кроме одного, однако, в целом уровни антител были выше у 2-й группы для большинства серотипов, входящих в состав обеих вакцин [40].

Во втором исследовании приняли участие 875 человек в возрасте 65 лет и старше [40]. Все участники,

<sup>1</sup> Регистрационное свидетельство ЛП-№(010712)-(PF-RU). Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8dc63f11-354b-4d39-ae83-7db709b7e6a3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8dc63f11-354b-4d39-ae83-7db709b7e6a3).

поделенные на 3 группы, ранее были привиты против *S. pneumoniae*. Первая группа ранее была вакцинирована только препаратом Превенар 13, вторая – только Пневмоваксом 23, третья – Превенаром 13 с последующим введением Пневмовакса 23. Все 3 группы были вакцинированы Превенаром 20. Исследование показало, что уровни антител были выше в 1-й группе, получившей ранее только Превенар 13.

В клинических испытаниях также был изучен иммунный ответ на Превенар 20 у детей до 1 года. При завершённой схеме вакцинации (2 + 1 или 3 + 1) уровень антител для общих серотипов Превенар13 и Превенар 20 был сопоставим [41].

### ФАРМАКОДИНАМИКА ВАКЦИНЫ ПРЕВЕНАР 20

В составе вакцины Превенар 20 капсульные полисахариды пневмококка связаны с белком-носителем CRM197, который изменяет иммунный ответ организма на антигены *S. pneumoniae* с Т-независимого на Т-клеточный, т. е. вовлекаемые Т-лимфоциты играют роль модуляторов иммунных процессов. Поэтому после вакцинации вырабатывается больше специфических антител [40]. Также имеет место образование В-клеток иммунологической памяти, что при повторной встрече с антигеном позволяет вырабатывать усиленный вторичный (бустерный) ответ.

Иммунный ответ при контакте с пневмококковым антигеном как при естественном заражении, так и после вакцинации, оценивается методом иммуноферментного анализа (ИФА) с измерением концентрации специфических IgG или путем измерения опсонофагоцитарной активности (ОФА). ОФА ассоциирована с защитой против бактериальных микроорганизмов и позволяет измерять функциональную активность антител [39, 42–44]. Для детей применяется множество критериев иммуногенности для оценки конъюгированных пневмококковых вакцин, в том числе доля привитых детей с уровнем специфических антител класса IgG  $\geq 0,35$  мкг/мл по результатам ИФА ВОЗ или другое (эквивалентное) значение, индивидуальное для конкретного анализа<sup>2</sup>.

### ИММУНОГЕННОСТЬ ПРЕВЕНАРА 20

Для оценки иммуногенности препарата Превенар 20 у детей была проведена оценка по частоте достижения уровня серотип-специфических IgG  $\geq 0,35$  мкг/мл согласно ИФА ВОЗ или эквивалентного значения, специфичного для конкретного анализа, и была определена средняя геометрическая концентрация (СГК) антител по прошествии 1 мес. с момента первичной серии вакцинации и спустя 1 мес. после вакцинации в дошкольном возрасте [36].

В исследовании принял участие 1991 здоровый ребенок [36]. Часть участников были вакцинированы 3 дозами препарата Превенар 20 в возрасте до 15 мес. Другая часть в младенческом возрасте получила Превенар 13. Дети были вакцинированы против дифтерии, коклюша,

столбняка, гепатита В, полиомиелита, инфекции, вызываемой *H. Influenza* типа b, кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы.

### Бустерные ответы после введения последней дозы в 3-дозовой серии вакцинации младенцев

Иммунный ответ на Превенар 20 демонстрирует увеличение СГК IgG и процента участников, достигших установленной пороговой концентрации IgG после получения дозы 3, превышающие концентрации до введения бустерной дозы и уровень антител после введения дозы 2, что указывает на формирование иммунной памяти при 2-дозовой схеме иммунизации младенцев. Результаты ОФА для всех серотипов демонстрируют характер усиления иммунного ответа через один месяц после введения дозы 3 в сравнении с уровнем перед введением бустерной дозы, схожий с нарастанием концентрации IgG (при этом ОФА подтверждалась по степени нарастания СГТ и процентной доли участников с  $\geq 4$ -кратным повышением титров ОФА). Таким образом, Превенар 20 вызывает сопоставимый с Превенар 13 иммунный ответ для 13 общих серотипов и 7 дополнительных серотипов после получения третьей (ревакцинирующей) дозы.

Совокупность данных показывает, что иммунный ответ на Превенар 20 при 3-дозовой схеме вакцинации может обеспечить подобную Превенар 13 потенциальную защиту детей от пневмококковой инфекции для всех 20 вакцинных серотипов<sup>3</sup>.

В многоцентровом исследовании участников разделили на группы (около 200 участников в каждой): дети в возрасте от 15 до 24 мес., ранее вакцинированные 3 или 4 дозами препарата Превенар 13; дети в возрасте от 24 мес. до 5 лет, так же вакцинированные 3 или 4 дозами Превенара 13; дети в возрасте от 5 до 18 лет, ранее не вакцинированные или вакцинированные Превенаром 13 [39]. Все участники получили однократную дозу препарата Превенар 20. В 1-й и 2-й группах для всех 20 серотипов вакцины было зарегистрировано повышение концентрации специфических антител до истечения 1 мес. после вакцинации. У детей в возрасте от 15 до 24 мес. среднегеометрические нарастания степени антител для 7 дополнительных серотипов наблюдались в диапазоне 27,9–1847,7, в то время как у детей в возрасте от 24 мес. до 5 лет – в диапазоне 36,6–796,2. В 3-й группе Превенар 20 индуцировал устойчивый иммунный ответ на все 20 серотипов препарата, а среднегеометрическое нарастание степени значений ОФА было в диапазоне 11,5–499,0.

В исследовании по иммуногенности вакцины Превенар 20 у взрослых приняли участие иммунокомпетентные лица разных возрастных групп: 18–49 лет, 50–59 лет и 60 лет и старше [39]. Все участники ранее не получали пневмококковую вакцину. Первые 2 группы были рандомизированы в соотношении 3 : 1 для получения препарата Превенар 20 или Превенар 13. Лица 60 лет и старше были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для получения Превенара 20 с введением

<sup>2</sup> Регистрационное свидетельство ЛП-№(010712)-(PF-RU). Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8dc63f11-354b-4d39-ae83-7db709b7e6a3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8dc63f11-354b-4d39-ae83-7db709b7e6a3).

<sup>3</sup> Там же.

через 1 мес. плацебо (физиологический раствор натрия хлорида) или Превенара 13 с введением вакцины Пневмовакс 23. У 3-й группы иммунный ответ на 13 серотипов, общих с Превенаром 13, был сопоставим с ответом на Превенар 13 по истечении 1 мес. после вакцинации, а также через 1 мес. после вакцинации иммунный ответ на 6 из 7 серотипов был сравним с ответом на Пневмовакс 23. Среди взрослых с 18 до 59 лет более выраженный ответ был у лиц 18–49 лет. На все 20 серотипов у лиц 60 лет и старше иммунный ответ по прошествии 1 мес. с момента вакцинации был сравним с ответом лиц 18–59 лет. У участников в возрасте 60 лет и старше иммунный ответ, индуцированный препаратом Превенар 20 на все 13 соответствующих серотипов, был не ниже иммунного ответа, индуцированного препаратом Превенар 13 на те же серотипы через 1 месяц после вакцинации<sup>4</sup>.

У участников 65 лет и старше, ранее привитых Превенаром 13, Пневмоваксом 23 или Превенаром 13 с последующим введением Пневмовакса 23, иммунный ответ вырабатывался на все 20 серотипов вакцины Превенар 20, однако, у лиц, ранее получавших Пневмовакс 23, концентрации специфических антител были что подтверждает гипореспонсивное действие Пневмовакс 23.

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ

Нежелательные эффекты вакцины Превенар 20 выявлялись в исследованиях с участием более 5 тыс здоровых детей в возрасте от 6 нед. до 15 мес. Проводилось сравнение результатов с Превенаром 13. Применялись схемы с использованием 3 или 4 доз препарата. Было установлено, что Превенар 20 переносится хорошо, а частота развития тяжелых местных и системных явлений низкая. Процентное соотношение участников с местными и системными реакциями сопоставимо с таковым для вакцины Превенар 13. В основном двойном слепом рандомизированном исследовании фазы 3 с применением серии из 3 доз Превенара 20 наиболее часто регистрировались сонливость, раздражительность и боль в месте инъекции [36]. К другим нежелательным эффектам препарата относятся снижение аппетита (от 24,7 до 39,3%), покраснение (от 25,3 до 36,9%) и припухлость (от 21,4 до 29,8%) в месте инъекции, повышение температуры тела  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (от 8,9 до 24,3%). Большая часть нежелательных явлений возникала в течение 1–2 сут. после введения вакцины и имела небольшую продолжительность [36].

В группе из 831 участника в возрасте от 15 мес. и до 18 лет, получившего одну дозу вакцины Превенар 20, частыми реакциями были раздражительность (61,8%), боль (52,5%), припухлость (21,1%) и покраснение (37,7%) в месте инъекции, сонливость или увеличение продолжительности сна (41,7%), снижение аппетита (25%) и повышение температуры тела  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (11,8%) – среди детей до 2 лет; боль в мышцах (от 26,5 до 48,3%), боль (от 66,0 до 82,9%), покраснение (от 15,1 до 39,1%) и припухлость (от 15,6 до 27,1%) в месте инъекции, повышенная утомляемость

(от 27,8 до 37,2%) и головная боль (от 5,6 до 29,3%) – среди детей 2 лет и старше. Участники до 5 лет ранее получили как минимум 3 дозы препарата Превенар 13.

Безопасность новой 20-валентной вакцины оценивалась в исследовании с участием 4 552 лиц 18 лет и старше [36]. Из них 3 639 человек ранее не получали вакцины против пневмококка, 253 – получали Пневмовакс 23, 246 – получали Превенар 13 и 125 – Превенар 13 с последующим введением Пневмовакса 23. В основном исследовании наличие нежелательных реакций оценивалось в течение месяца после введения Превенара 20 и серьезных нежелательных эффектов – в течение 6 мес. Участники были поделены на следующие возрастные группы: 18–49 лет (447 человек), 50–59 лет (445 человек), 60–64 года (1985 человек), 65–69 лет (624 человека), 70–79 лет (319 человек) и  $\geq 80$  лет (69 человек). В 1-й группе чаще наблюдались боль в месте инъекции (79,2%), боли в суставах (16,2%) и мышцах (62,9%), повышенная утомляемость (46,7%) и головная боль (36,7%); во 2-й группе – боль в месте инъекции (72,5%), головная боль (32,3%), повышенная утомляемость (39,3%), боль в мышцах (49,8%) и суставах (15,4%). У лиц в возрасте 60 лет и старше – боль в месте инъекции (55,4%), боль в мышцах (39,1%) и суставах (12,6%), повышенная утомляемость (30,2%) и головная боль (21,5%) [39].

Таким образом, можно отметить высокий профиль безопасности нового вакцинного препарата Превенар 20.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования вакцины Превенар 20 демонстрируют ее высокую эффективность в формировании иммунного ответа против широкого спектра серотипов *S. pneumoniae*. Вакцина показала сопоставимые результаты с существующими аналогами (Превенар 13 и Пневмовакс 23) в различных возрастных группах. Препарат эффективен как у пожилых людей, так и у детей при условии соблюдения рекомендованной схемы иммунизации. Клиническая значимость Превенара 20 подтверждается тем, что он способен вызывать адекватный иммунный ответ даже у пациентов, ранее получавших другие пневмококковые вакцины, хотя эффективность может варьировать в зависимости от предшествующей схемы иммунизации.

Таким образом, Превенар 20 представляет собой важный шаг в развитии пневмококковой вакцинации и может стать эффективным инструментом для профилактики инфекций, вызываемых *S. pneumoniae*, особенно в группах повышенного риска. Вакцинный препарат показал в клинических исследованиях высокий профиль безопасности. Дальнейшие исследования и мониторинг пострегистрационного применения вакцины Превенар 20 позволят более полно оценить ее долгосрочную эффективность и безопасность в реальных условиях применения, в том числе у пациентов с коморбидными состояниями и нарушениями иммунитета.



Поступила / Received 15.09.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2025  
Принята в печать / Accepted 02.10.2025

<sup>4</sup> Регистрационное свидетельство ЛП-№(010712)-(PF-RU). Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8dc63f11-354b-4d39-ae83-7db709b7e6a3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8dc63f11-354b-4d39-ae83-7db709b7e6a3).



## Список литературы / References

1. Козлов РС, Муравьев АА, Чагарян АН, Иванчик НВ, Куркова АА, Кузьменков АЮ и др. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование «SPECTRUM»). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):127–137. <https://doi.org/10.36488/cmac.2021.2.127-137>. Kozlov RS, Muraviev AA, Chagaryan AN, Ivanchik NV, Kurkova AA, Kuzmenkov AY et al. The prevalence and antimicrobial susceptibility of circulating *S. pneumoniae* serotypes in adult population in Russia (epidemiological study "SPECTRUM"). *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021;23(2):127–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmac.2021.2.127-137>.
2. Миронов КО, Гапонова ИИ, Корчагин ВИ, Михайлова ЮВ, Шеленков АА, Чагарян АН и др. Определение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекций, с использованием высокопроизводительного секвенирования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(4):396–400. <https://doi.org/10.36488/cmac.2024.4.396-400>. Mironov CO, Gaponova II, Korchagin VI, Mikhailova YuV, Shelencov AA, Chagaryan AN et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive and non-invasive infections using whole-genome sequencing. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2024;26(4):396–400. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmac.2024.4.396-400>.
3. Брико НИ, Коршунов ВА, Ломоносов КС. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):28–42. <https://doi.org/10.15690/vramn1404>. Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal infection in the Russia: state of the issue. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1404>.
4. Жаркова ЛП, Кречикова ОИ, Чагарян АН, Козлов РС. Носительство *Streptococcus pneumoniae* среди организованных детей города Смоленска. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):149–153. <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.2.149-153>. Zharkova LP, Krechikova OI, Chagaryan AN, Kozlov RS. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children from daycare centers in Smolensk. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2020;22(2):149–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.2.149-153>.
5. Таточенко ВК. Пневмококковая инфекция: современный взгляд на проблему и профилактику. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(1):85–90. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1002>. Tatochenko VK. Pneumococcal infection: modern view on the issue and prevention. *Current Pediatrics*. 2007;6(1):85–90. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1002>.
6. Зайцев АЕ, Курбатова ЕА, Егорова НБ, Сухова ЕВ, Нифантьев НЭ. Иммунологические и эпидемиологические аспекты иммуногенности капсульного полисахарида *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3 в составе пневмококковых вакцин. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(1):72–82. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-72-82>. Zaitsev AE, Kurbatova EA, Egorova NB, Sukhova EV, Nifantiev NE. Immunological and epidemiological aspects of immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 capsular polysaccharide in pneumococcal vaccines. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020;97(1):72–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-72-82>.
7. Брико НИ, Коршунов ВА, Ломоносов КС. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):28–42. <https://doi.org/10.15690/vramn1404>. Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1404>.
8. Захаренков ИА, Рачина СА, Дехнич НН, Козлов РС, Синопальников АИ, Иванчик НВ и др. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):36–42. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000491>. Zakharenkov IA, Rachina SA, Dekhnych NN, Kozlov RS, Sinopalnikov AI, Ivanchik NV et al. Etiology of severe community – acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(1):36–42. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000491>.
9. Синопальников АИ, Рачина СА, Захаренков ИА. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: возможности макролидов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):217–223. <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.3.217-223>. Sinopalnikov AI, Rachina SA, Zakharenkov IA. Potential for the use of macrolides in the antimicrobial therapy of severe community-acquired pneumonia in adults. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2019;21(3):217–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.3.217-223>.
10. Cheong D, Song JY. Pneumococcal disease burden in high-risk older adults: Exploring impact of comorbidities, long-term care facilities, antibiotic resistance, and immunization policies through a narrative literature review. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2429235. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2429235>.
11. Chapman TJ, Olarte L, Dbaibo G, Houston AM, Tamms G, Lupinacci R et al. PCV15, a pneumococcal conjugate vaccine, for the prevention of invasive pneumococcal disease in infants and children. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):137–147. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2294153>.
12. Зырянов СК, Ченкуров МС, Ивжиц МА, Батечко ЮА, Иванова ЕБ, Якунина МА. Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(3):242–248. <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.3.242-248>. Zyryanov SK, Chenkurov MS, Ivzhits MA, Batechko YU, Ivanova EB, Yakunina MA. Etiology of community-acquired pneumonia and prevalence of comorbidities in elderly patient population. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2020;22(3):242–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.3.242-248>.
13. Чагарян АН, Иванчик НВ, Миронов КО, Муравьев АА. Современные методы капсульного типирования *Streptococcus pneumoniae*: возможности и доступность для практической лаборатории. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(1):61–66. <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.1.61-66>. Chagaryan AN, Ivanchik NV, Mironov CO, Muraviev AA. Current methods of capsular typing of *Streptococcus pneumoniae*: possibilities and availability for local laboratories. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2022;24(1):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.1.61-66>.
14. Luck JN, Tettelin H, Orihuela CI. Sugar-Coated Killer: Serotype 3 Pneumococcal Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:613287. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.613287>.
15. Мескина ЕР. Пневмококковая инфекция: уроки в эпоху глобальной иммунизации и пандемии SARS CoV-2. *Поликлиника*. 2022;1(1):61–66. Режим доступа: <https://www.poliklin.ru/imagearticle/202201/61-66.pdf>. Meskina EP. Pneumococcal infection: lessons in the era of global immunization and the SARS CoV-2 pandemic. *Poliklinika*. 2022;1(1):61–66. (In Russ.) Available at: <https://www.poliklin.ru/imagearticle/202201/61-66.pdf>.
16. Олейник АВ, Мингазов РН, Мингазова ЭН. Медико-социальные проблемы распространенности лор-заболеваний и доступности оториноларингологической помощи населению, в том числе детскому (обзор зарубежной литературы). *Менеджер здравоохранения*. 2023;5(5):67–77. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2023-5-67-77>. Oleinik AV, Mingazov RN, Mingazova EN. Medical and social problems of the prevalence of ENT diseases and accessibility of otorhinolaryngological care to the population, including children (review of foreign literature). *Menedzher Zdravookhraneniya*. 2023;5(5):67–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2023-5-67-77>.
17. Чагарян АН, Иванчик НВ, Кузьменков АЮ, Козлов РС, Гапонова ИИ, Миронов КО. Молекулярно-биологическая характеристика изолятов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных пневмококковым менингитом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2025;102(2):150–161. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-614>. Chagaryan AN, Ivanchik NV, Kuzmenkov AY, Kozlov RS, Gaponova II, Mironov KO. Molecular and biological characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with pneumococcal meningitis. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2025;102(2):150–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-614>.
18. Зарипова АЗ, Баязитова ЛТ, Тюпкина ОФ, Чазова ТА, Тюрин ЮА, Исаева ГШ, Покровская ЕМ. Фенотипические и генотипические свойства *Streptococcus pneumoniae* при бактерионосительстве. *Практическая медицина*. 2018;16(9):106–112. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-9-106-112>. Zaripova AZ, Bayazitova LT, Tupkina OF, Chazova TA, Tyurin UA, Isaeva GS, Pokrovskaya EM. Phenotypic and genotypic properties of *Streptococcus pneumoniae* in case of bacteria carrying. *Practical Medicine*. 2018;16(9):106–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-9-106-112>.
19. Исаева ГШ, Цветкова ИА, Никитина ЕВ, Зарипова АЗ, Баязитова ЛТ, Исаева РА и др. Молекулярно-генетическая характеристика *Streptococcus pneumoniae* серогрупп 15 и 11, циркулирующих в России, и их связь с глобальными генетическими линиями. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(4):483–501. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-498>. Isaeva GS, Tsvetkova IA, Nikitina EV, Zaripova AZ, Bayazitova LT, Isaeva RA et al. Molecular genetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 11 representatives circulating in Russia and their relationship with global genetic lineages. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2024;101(4):483–501. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-498>.

20. Белошицкий ГВ, Королева ИС. Серотиповая характеристика штаммов *S. pneumoniae* в Москве. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;74(1):90–97. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rwlhsj>. Beloshitsky GV, Koroleva IS. Serotype characteristics of *S. pneumoniae* in Moscow. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2014;74(1):90–97. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rwlhsj>.
21. Исаева ГШ, Зарипова АЗ, Баязитова ЛТ, Хусаинова РМ, Чазова ТА, Тюпкина ОФ и др. Характеристика бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* в детской популяции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(1):89–99. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-445>. Isaeva GS, Zaripova AZ, Bayazitova LT, Khusainova RM, Chazova TA, Tyupkina OF et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* carriage in the pediatric population. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2024;101(1):89–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-445>.
22. Миронов КО, Гапонова ИИ, Корчагин ВИ, Михайлова ЮВ, Шеленков АА, Каптелова ВВ и др. Антигенная и генетическая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными и неинвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(5):512–518. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-144>. Mironov KO, Gaponova II, Korchagin VI, Mikhailova YUV, Shelenkov AA, Kaptelova BB et al. Antigenic and genetic characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients with invasive and non-invasive pneumococcal infections by using high-throughput sequencing. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2021;98(5):512–518. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-144>.
23. Миронов КО, Корчагин ВИ, Михайлова ЮВ, Янушевич ЮГ, Шеленков АА, Чагарян АН и др. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(2):113–118. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118>. Mironov KO, Korchagin VI, Mikhailova YUV, Yanushevich YuG, Shelenkov AA, Chagaryan AN et al. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains causing invasive infections using whole-genome sequencing. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2020;97(2):113–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118>.
24. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther*. 2017;24(3):361–369. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000551>.
25. Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Рачина СА, Руднов ВА и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):295–355. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>. Avdeev SN, Dehnic AV, Zaytsev AA, Kozlov RS, Rachina SA, Rudnov VA et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):295–355. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>.
26. Трухин ВП, Евтушенко АЗ, Салимова ЕЛ, Конон АД, Хаитов МР, Меркулов ВА. Анализ серотипового пейзажа пневмококков для определения композиционной модели отечественной пневмококковой конъюгированной вакцины. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(2):124–141. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-124-141>. Trukhin VP, Evtushenko AE, Salimova EL, Konon AD, Khaitov MR, Merkulov VA. Analysis of pneumococcal serotypes distribution to determine a model composition for a Russian pneumococcal conjugate vaccine. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(2):124–141. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-124-141>.
27. Бейсегулова ГН, Рамазанова БА, Мустафина КК, Колоскова ЕА, Бегадилова ТС, Хандилла ЗМ, Бисекенова АЛ. Антибиотикорезистентность штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих в г. Алматы, на фоне проводимой всеобщей иммунизации. *Вестник КазНМУ*. 2022;1(1):103–109. <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2022.73.89.016>. Beisegulova GN, Ramazanova BA, Mustafina KK, Koloskova EA, Begadilova TS, Handilla ZM, Bisekenova AL. Antibiotic resistance of *S. pneumoniae* strains circulating in Almaty against the background of universal immunization. *Vestnik KazNMU*. 2022;1(1):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2022.73.89.016>.
28. Сидоренко СВ, Лобзин ЮВ, Реннерт В, Никитина ЕВ, Цветкова ИА, Агеевев ВА и др. Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Журнал инфектологии*. 2023;15(2):6–13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13>. Sidorenko SV, Lobzin YUV, Rennert W, Nikitina EV, Tsvetkova IA, Ageevets VA et al. Changes in serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* circulating among children in the Russian Federation after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *Journal Infectology*. 2023;15(2):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13>.
29. Белькова ЮА, Рачина СА, Хрулева ЮВ, Козлов РС. Социально-экономическое бремя пневмококковой инфекции у взрослых пациентов, относящихся к группам риска, в Российской Федерации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(5):12–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uetbd>. Belkova YuA, Rachina SA, Khruleva YuV, Kozlov RS. The socio-economic burden of pneumococcal infection in adult patients belonging to risk groups in the Russian Federation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(5):12–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/uetbd>.
30. Sidorenko S, Rennert W, Zhdanov KV, Lobzin YV, Nikitina EV, Ageevets VA et al. Serotype dynamics of *Streptococcus pneumoniae* in some countries in Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine*. 2025;57:127213. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127213>.
31. Игнатова ГЛ, Блинова ЕВ, Струч СВ, Сырочкина МА. Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):448–453. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201447>. Ignatova GL, Blinova EV, Struch SV, Syrochkina MA. Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(3):448–453. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201447>.
32. Авдеев СН, Белобородов ВВ, Белоцерковский БЗ, Грицан АИ, Дехнич АВ, Зайцев АА и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;1(1):6–35. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220116>. Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, Gritsan AI, Dekhnic AV, Zaytsev AA et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Anesteziologiya i Reanimatologiya / Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;1(1):6–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220116>.
33. Фельдблюм ИВ, Алыева МХ, Бикмиева АВ, Романенко ВВ, Рычкова ОА, Галустян АН. Иммунологическая эффективность и безопасность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей (результаты клинических исследований в Российской Федерации). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(5):64–77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-64-77>. Feldblum IV, Alyeva MH, Bikmieva AV, Romanenko VV, Rychkova OA, Galustyan AN. Immunological efficacy and safety of a new pneumococcal polysaccharide conjugated thirteen-valent vaccine in the immunization of adults and children (results of clinical studies in the Russian Federation). *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2022;21(5):64–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-64-77>.
34. Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: Pediatric First Approval. *Pediatr Drugs*. 2023;25(5):613–619. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00584-9>.
35. Чучалин АГ, Брико 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 infection in adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>.
36. Никитина ЕВ, Цветкова ИА, Калиногорская ОС, Гостев ВВ, Беланов СС, Мохов АС и др. Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(11-12):18–24. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-18-24>. Nikitina EV, Tsvetkova IA, Kalinogorskaya OS, Gostev VV, Belanov SS, Mokhov AS et al. Serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* in children with respiratory infections, optimization of molecular assessment methods. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2021;66(11-12):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-18-24>.
37. Thompson A, Lamberth E, Severs J, Scully I, Tarabar S, Ginis J et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2019;37(42):6201–6207. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.048>.
38. Зубова ЕС, Семериков ВВ, Софронова ЛВ, Костинов МП. Оценка безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар-13 у детей с бронхолегочной дисплазией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018;17(2):65–69. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-65-69>. Zubova ES, Semerikov VV, Sofronova LV, Kostinov MP. Assessment of safety, immunogenicity and preventive efficacy of the Prevenar-13 in children with bronchopulmonary dysplasia. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2018;17(2):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-65-69>.

39. Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. *Drugs*. 2022;82(9):989–999. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01733-z>.
40. Костинов АМ, Костинов МП, Машилов КВ. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм. *Медицинский совет*. 2020;(17):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-66-73>.  
Kostinov AM, Kostinov MP, Mashilov CV. Antagonism between pneumococcal vaccines and COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-66-73>.
41. Senders S, Klein NP, Tamimi N, Thompson A, Baugher G, Trammel J et al. A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(6):596–603. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004334>.
42. Лёдов ВА. Определение функциональных и антиген-специфических антител в сыворотке у мышей после иммунизации кандидатной вакциной против *Shigella flexneri* 1b, 2a, 3a, 6, Y. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(4):400–403. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.400-403>.
- Ledov VA. Functional and antigen-specific serum antibodies in mice after immunization with a candidate vaccine against *Shigella flexneri* 1b, 2a, 3a, 6, Y. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021;23(4):400–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.400-403>.
43. Соловьева АС. Антибактериальный иммунитет. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015;(58):115–120. Режим доступа: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/776>.  
Solovyova AS. Antibacterial immunity. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2015;(58):115–120. (In Russ.) Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/776>.
44. Генинг МЛ, Курбатова ЕА, Нифантьев НЭ. Синтетические аналоги капсулярных полисахаридов *Streptococcus pneumoniae* и иммуногенная активность гликоконъюгатов. *Биоорганическая химия*. 2021;47(1):3–28. <https://doi.org/10.31857/S0132342321010073>.  
Gening ML, Kurbatova EA, Nifantiev NE. Synthetic analogs of *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharides and immunogenic activities of glycoconjugates. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2021;47(1):3–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0132342321010073>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Жестков, В.В. Кулагина  
 Концепция и дизайн исследования – А.В. Жестков, В.В. Кулагина  
 Написание текста – Л.Д. Власова, М.О. Золотов, А.В. Жестков  
 Сбор и обработка материала – Л.Д. Власова  
 Обзор литературы – Л.Д. Власова, М.О. Золотов  
 Анализ материала – Л.Д. Власова, М.О. Золотов  
 Редактирование – А.В. Жестков, В.В. Кулагина  
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Жестков

### Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Zhestkov, Vera V. Kulagina  
 Study concept and design – Alexander V. Zhestkov, Vera V. Kulagina  
 Text development – Lyubov D. Vlasova, Maxim O. Zolotov, Alexander V. Zhestkov  
 Collection and processing of material – Lyubov D. Vlasova  
 Literature review – Lyubov D. Vlasova, Maxim O. Zolotov  
 Material analysis – Lyubov D. Vlasova, Maxim O. Zolotov  
 Editing – Alexander V. Zhestkov, Vera V. Kulagina  
 Approval of the final version of the article – Alexander V. Zhestkov

### Информация об авторах:

**Жестков Александр Викторович**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru)  
**Власова Любовь Денисовна**, студент Института профилактической медицины, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; [ldv555555@gmail.com](mailto:ldv555555@gmail.com)  
**Золотов Максим Олегович**, к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, заведующий лабораторией трансляционных технологий и междисциплинарных связей, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; [m.o.zolotov@samsmu.ru](mailto:m.o.zolotov@samsmu.ru)  
**Кулагина Вера Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; [vvksam@mail.ru](mailto:vvksam@mail.ru)

### Information about the authors:

**Alexander V. Zhestkov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Clinical Medicine, Samara Medical Institute Reaviz; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru)  
**Lyubov D. Vlasova**, Student of the Institute of Preventive Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; [ldv555555@gmail.com](mailto:ldv555555@gmail.com)  
**Maxim O. Zolotov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Head of the Department Translational Technologies and Interdisciplinary Connections Scientific and Educational Professional Center of Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; [m.o.zolotov@samsmu.ru](mailto:m.o.zolotov@samsmu.ru)  
**Vera V. Kulagina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Medicine, Samara Medical Institute Reaviz; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; [vvksam@mail.ru](mailto:vvksam@mail.ru)

# Гуманизированные моноклональные антитела в регулировании атипичных проявлений воспаления верхних дыхательных путей

М.Ю. Коркмазов<sup>1,2✉</sup>, Korkmazov74@gmail.com, М.А. Ленгина<sup>2</sup>, А.М. Коркмазов<sup>2</sup>, М.Л. Пинелис<sup>2</sup>, Н.В. Корнова<sup>2</sup>, М.С. Казакова<sup>3</sup>, Ю.Д. Шершикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

<sup>2</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

<sup>3</sup> Челябинский областной медицинский информационно-аналитический центр; 454028, Россия, Челябинск, ул. Кузнецова, д. 2, корп. 6

## Резюме

Одним из актуальных вопросов для оториноларингологов и врачей смежных специальностей является ранняя диагностика атипичных проявлений воспаления верхних дыхательных путей, исследование этиопатогенетических механизмов развития заболевания, оказание высококвалифицированной медицинской помощи и принятие эффективных мер профилактики. В этом контексте наиболее востребованной для изучения является хроническая идиопатическая крапивница у лиц, страдающих аллергическим ринитом с полипозом и без полипоза носа. Основной задачей при написании коллективом авторов статьи стала оценка эффективности и обоснование перспективности применения гуманизированного моноклонального антитела в терапии аллергического ринита с коморбидной хронической идиопатической крапивницей. Проведен анализ литературных источников: статьи и соответствующие рефераты, освещающие актуальные вопросы этиопатогенетических механизмов развития хронической идиопатической крапивницы у лиц, страдающих аллергическим ринитом, особенностей клинического течения и опыт применения гуманизированных моноклональных антител. Использованы научные базы Elibrary.ru, Google, Yandex, Scopus, Pubmed и др. Выделены основные патогенетические звенья аллергического ринита и хронической крапивницы, обобщены современные данные о возможностях консервативной терапии IgE-опосредованного воспаления. Результаты проведенного анализа показали, что применение гуманизированного моноклонального антитела в терапии аллергического ринита с коморбидной хронической идиопатической крапивницей позволяет в короткие сроки установить контроль над симптомами заболевания. Приведены клинические случаи с иллюстрацией положительной динамики со стороны проявлений аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы в виде сокращения высыпаний на коже и назальных ринологических симптомов уже на 14-е сут. терапии, полного купирования симптомов на фоне 3-мес. лечения омализумабом в форме готового раствора, подтвержденные стойкой тенденцией к нормализации уровня общего IgE с исходного 389 до 136 МЕ/мл в течение 1,5 мес. с последующим снижением до 98,4 МЕ/мл к 3-му мес. проведения биологической терапии.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, полипоз носа, хроническая идиопатическая крапивница, таргетная терапия, омализумаб

**Для цитирования:** Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Пинелис МЛ, Корнова НВ, Казакова МС, Шершикова ЮД. Гуманизированные моноклональные антитела в регулировании атипичных проявлений воспаления верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2025;19(20):146–153. <https://doi.org/10.21518/ms2025-473>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Humanized monoclonal antibodies in the regulation of atypical manifestations of upper respiratory tract inflammation

Musos Yu. Korkmazov<sup>1,2✉</sup>, Korkmazov74@gmail.com, Maria A. Lengina<sup>2</sup>, Arsen M. Korkmazov<sup>2</sup>, Marina L. Pinelis<sup>2</sup>, Natalia V. Kornova<sup>2</sup>, Marina S. Kazakova<sup>3</sup>, Julia D. Shershikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

<sup>2</sup> South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

<sup>3</sup> Chelyabinsk Regional Medical Information and Analytical Center; 2, Bldg. 6, Kuznetsov St., Chelyabinsk, 454028, Russia

## Abstract

One of the urgent issues for otorhinolaryngologists and doctors of related specialties is the early diagnosis of atypical manifestations of upper respiratory tract inflammation, the study of etiopathogenetic mechanisms of the disease, the provision of highly qualified medical care and the adoption of effective preventive measures. In this context, chronic idiopathic urticaria in people suffering from allergic rhinitis with and without nasal polyposis is the most in-demand for study. The main task of writing



the article by the team of authors was to evaluate the effectiveness and substantiate the prospects of using a humanized monoclonal antibody in the treatment of allergic rhinitis with comorbid chronic idiopathic urticaria. The analysis of literary sources (articles and relevant abstracts) covering topical issues of etiopathogenetic mechanisms of development of chronic idiopathic urticaria in people suffering from allergic rhinitis, clinical features and experience in the use of humanized monoclonal antibodies has been carried out. Scientific bases have been used Elibrary.ru, Google, Yandex, Scopus, Pubmed, etc. The main pathogenetic links of allergic rhinitis and chronic urticaria are highlighted, modern data on the possibilities of conservative therapy of IgE-mediated inflammation are summarized. The results of the analysis showed that the use of a humanized monoclonal antibody in the treatment of allergic rhinitis with comorbid chronic idiopathic urticaria makes it possible to establish control over the symptoms of the disease in a short time. Clinical cases are presented illustrating the positive dynamics of manifestations of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in the form of a reduction in skin rashes and nasal rhinological symptoms as early as day 14 of therapy, complete relief of symptoms during 3 months of treatment with Omalizumab in the form of a ready-made solution, confirmed by a persistent tendency to normalize the level of total IgE from the initial 389 to 136 IU/ml for 1.5 months, followed by a decrease to 98.4 IU/ml by 3 months of biological therapy.

**Keywords:** allergic rhinitis, nasal polyposis, chronic idiopathic urticaria, targeted therapy, omalizumab

**For citation:** Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM, Pinelis ML, Kornova NV, Kazakova MS, Shershikova JuD. Humanized monoclonal antibodies in the regulation of atypical manifestations of upper respiratory tract inflammation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):146–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-473>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

По данным обращаемости пациентов, аллергическим ринитом (АР) в РФ страдает от 10 до 24% населения. Результаты опубликованных международных исследований указывают на частоту встречаемости в структуре лор-патологии до 32% [1–4]. Наиболее часто врачи регистрируют дебют АР в детском и подростковом возрасте. Международные исследования по бронхиальной астме и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC) констатируют среднюю распространенность симптомов АР в возрасте 6–7 лет и 13–14 лет, равную 8,5% (1,8–20,4%) и 14,6% (1,4–33,3%) соответственно [5, 6]. Согласно результату Европейских исследований с участием России (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN), частота визитов к врачу-оториноларингологу подростков 15–18 лет с аллергией и астмой имела тенденцию к росту и составляла 34,2% [7, 8]. Данные эпидемиологической картины АР в разных регионах РФ разнятся от 5,1 до 39,8% среди детей 7–8 лет, в старшей возрастной группе число зарегистрированных случаев заболевания колеблется от 8,4 до 44,6% [9, 10]. В Челябинской области АР, по представленным данным Областного медицинского информационно-аналитического центра, на протяжении последних 5 лет, не имея тенденции к снижению, демонстрирует активный рост числа больных. Наиболее высокие показатели отмечены как в период пубертата, так и у взрослых пациентов (таблица).

Ввиду того что не все пациенты, страдающие данной патологией, обращаются за помощью к врачу на ранних стадиях заболевания, реальные показатели эпидемиологической картины на фоне поздней диагностики намного выше приведенных значений.

Симптомокомплекс с ярко выраженными жалобами в виде заложенности носа, ринореи, чихания и зуда в полости носа не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но и может являться одним из триггеров формирования бронхиальной астмы (БА), развития осложнений близкорасположенных органов [11–14].

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Основные механизмы формирования АР реализуются путем IgE-опосредованного воспаления слизистой оболочки полости носа, основным клиническим и патофизиологическим проявлением которого является аллергическая реакция немедленного типа. При попадании аллергена в организм происходит его фрагментация до пептидов с участием антиген-презентирующих клеток. Впоследствии при взаимодействии пептидов с Th2-клетками активируется синтез интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, с экспрессией поверхностных лигандов для CD40 и индукцией синтеза IgE В-клетками и образованием аллерген-специфического IgE с фиксацией на рецепторах тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани, базофилах, В-лимфоцитах, моноцитах, эозинофилах. Повторное внедрение аллергена приводит к его связыванию с IgE антителами и секрецией метаболитов арахидоновой кислоты, фактора активации тромбоцитов и гистамина [7, 15, 16]. С первых минут пациента начинают беспокоить зуд, чихание, водянистые выделения из носа,

● **Таблица.** Сведения о числе зарегистрированных пациентов с аллергическим ринитом в Челябинской области

● **Table.** Information on the number of patients with allergic rhinitis in the Chelyabinsk Region

Период, год	Дети в возрасте 0–4 лет включительно	Дети в возрасте 5–9 лет включительно	Дети в возрасте 15–17 лет включительно	Взрослые (18 и более лет)
2020	521	1922	1207	1603
2021	466	1982	1239	1780
2022	584	2034	1233	1644
2023	503	2100	1252	1626
2024	458	1988	1421	1763

Примечание. Данные приведены согласно форме федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

являющиеся следствием альтернативного воздействия аллергена на фоне повышения сосудистой проницаемости и отека ткани, сокращения гладкой мускулатуры, гиперсекреции слизистых желез, раздражения периферических нервных окончаний. В дальнейшем при изменении кровотока в микрососудах и экспрессии молекул клеточной адгезии на эндотелий и лейкоциты происходит формирование инфильтрации тканей эозинофилами, Т-лимфоцитами, базофилами, тучными клетками, клетками Лангерганса, с секрецией провоспалительных медиаторов и развитием следующих симптомов – заложенности носа, назальной гиперреактивности и аносмии. Повышенная регистрация тканевых Т-лимфоцитов вызывает у лиц с АР повышенную чувствительность к резким запахам, изменению температуры окружающей среды и другим внешним факторам [7, 9, 17].

### КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

С учетом этиологического фактора выделяют сезонный (САР) и круглогодичный АР (КАР). В случае, когда симптомы беспокоят менее 4 дней в нед. или менее 4 нед. в году, АР относят к интермиттирующему, при сохранении симптоматики более 4 дней в нед. и более 4 нед. в году заболевание трактуют как персистирующий АР. При наличии симптомов, которые не снижают качество жизни пациента, тяжесть нозологии определяется как легкая, при средней степени – симптомокомплекс препятствует выполнению физической и умственной работы, ухудшает сон и негативно сказывается на жизнедеятельности больного в целом, АР тяжелой степени существенно снижает качество всех сфер жизни пациента. По мере развития процесса заболевание приобретает волнообразное течение со сменой стадий обострения и ремиссии.

Диагностика АР включает анализ жалоб пациента как основных – на боль и треск в ушах при глотании, снижение слуха на фоне распространения аллергического процесса в область слуховой трубы, гиперемии и отечность кожи в области верхней губы и преддверья носа, как следствие гиперсекреции слизистого назального отделяемого, носовые кровотечения на фоне активного туалета полости носа, так и общих неспецифических симптомов АР – раздражительность, слабость, быстрая утомляемость, снижение концентрации внимания и ухудшение сна. Важную роль в постановке диагноза играют анамнестические данные, указывающие на связь возникновения жалоб после контакта с причинным фактором, либо наличие других аллергических заболеваний в виде аллергического конъюнктивита, БА, перенесенных респираторных инфекций, в том числе синдрома перекрестной пищевой непереносимости и атопического дерматита [15, 18–21].

Аллергологическое обследование лиц с подозрением на АР включает проведение кожных и провокационных тестов, рассматривает возможности проведения алергенспецифической иммунотерапии. Лабораторная диагностика с выявлением уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови, цитологическим исследованием слизистой оболочки носа с определением содержания

эозинофилов в мазке является неотъемлемой частью дифференциальной диагностики круглогодичного АР с круглогодичными ринитами неаллергической природы [15].

АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, БА, хроническая идиопатическая крапивница (ХИК) [7, 9, 15, 22].

### КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КРАПИВНИЦЫ

По определению, представленному в последних клинических рекомендациях [23], крапивница относится к группе заболеваний, сопровождающихся формированием волдырей и/или ангиоотекот в период от 6 нед. и более вследствие определенных известных причин (наличия аутоантител, активирующих тучные клетки, аутореактивная причина и т.д.) и неизвестных причин. Далее в клинических рекомендациях представлена таблица, в которой указано, что крапивница может быть симптомом других патологических состояний, например, симптоматического дермографизма (форма, известная как дермографическая крапивница), индуцируемая холодом (холодовая или контактная крапивница), крапивница от давления (известна как замедленная крапивница от давления), солнечная крапивница, индуцируемая теплом (тепловая контактная), холинергическая крапивница, контактная крапивница, вибрационный ангиоотек, аквагенная и т.д. Отсюда, ввиду вариабельности этиологических составляющих, необходимо проведение дифференциального диагноза с этими заболеваниями [24–27].

Исходя из этой классификации, клинически выделяют острую и хроническую формы. В случае хронического течения заболевания каждый из волдырей существует не более 24 ч, возникающих ежедневно или почти ежедневно сроком более 6 нед. [28]. В зависимости от характера течения хроническая крапивница (ХК) делится на персистирующую, для которой характерно постоянное «обновление» уртикарной сыпи, и рецидивирующую, с волнообразным течением в виде чередования периодов ремиссии и обострений, длительностью до нескольких дней.

Причина ХК в большинстве регистрируемых случаев является неизвестной. По данным исследователей, ХИК поражает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения [29–32].

Патогенез нозологии является сложным с вовлечением тех или иных звеньев патогенеза [33, 34]. Повышение проницаемости капилляров и расширение сосудов с образованием характерных форменных элементов – ангиоотекот и волдырей – происходит на фоне выброса провоспалительных медиаторов (гистамина, серотонина, интерлейкинов, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , фактора активации тромбоцитов) вследствие дегрануляции тучных клеток. Процесс дегрануляции инициируется как высокоаффинными рецепторами (Fc $\epsilon$ RI) иммуноглобулинов (IgE, аутореактивные IgE, аутореактивные IgG к IgE и к Fc $\epsilon$ RI), так и компонентами комплемента, применением лекарственных средств, физическими воздействиями и неизвестными механизмами [35–38].

В плане диагностики ХИК не представляет сложностей после изучения анамнестических данных и проведения

физикального осмотра пациента. Проведение лабораторной диагностики позволяет сориентироваться врачу о возможных причинах нозологии, исключить системные заболевания, являющиеся факторами, отягощающими течение болезни [39, 40].

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ, МЕСТО И РОЛЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Терапия ХИК, базируясь на принципах элиминации триггерных факторов, формировании индукции толерантности и уменьшения синтеза высвобождения медиаторов тучными клетками с целью минимизации их эффектов, включает несколько линий и направлена на достижение полного контроля над ярко выраженными клиническими симптомами [41–44].

К первой линии лечения ХИК относятся антигистаминные средства системного действия в стандартном дозировании, применение которых позволяет предотвратить эффекты медиаторов тучной клетки в органах-мишенях и купировать образования волдырей и кожного зуда [45–48]. При сохранении симптомов более 2–4 нед. при применении препаратов первой линии добавляют генно-инженерную биологическую терапию гуманизированным моноклональным антителом, омализумаб [49, 50].

Препарат представляет собой рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к иммуноглобулину E и является препаратом выбора у пациентов с ХК. Результаты клинических исследований явились основанием для включения лекарственного средства в лечение хронической идиопатической антигистаминно-резистентной крапивницы у пациентов 12 лет и старше [51, 52].

При рекомендации для назначения омализумаба важно учитывать следующие моменты: эффективность и безопасность применения препарата оценивается не только по величине показателя общего IgE, но и клиническими методами. У больных в результате реализации эффекта связывания моноклональными антителами IgE с аутоантителами к IgE, во-первых, отмечено уменьшение плотности рецепторов на фоне истощения рецепторного поля, во-вторых, прослеживается торможение синтеза IgE. Исходя из этого, одним из важнейших условий к назначению омализумаба и сохранения его безопасности является строгий режим дозирования [53]. Так, при верифицированном диагнозе ХИК у пациента препарат назначается в дозировке 300 мг 1 раз каждые 4 нед., которая позволяет не только добиться установления контроля над симптомами заболевания, но и улучшить состояние пациента.

В подтверждение вышесказанному приводим 2 клинических случая.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Ш., 44 года, обратилась с жалобами на заложенность носа, назальные слизистые выделения, частое многократное чихание, зуд в полости носа, периодически появляющийся зуд в глазах, умеренно выраженный храп

и нарушение сна, рецидивирующие уртикарные элементы на коже больше вечером. Отмечает периодическое использование сосудосуживающих препаратов, чаще перед сном. Из анамнеза известно, что данные жалобы беспокоят более 3 лет, ухудшение отмечает в течение 6 мес., на применение антигистаминных препаратов и топических глюкокортикостероидов отмечает краткосрочный положительный эффект. Перенесенные заболевания ОРВИ, грипп, острый ларингит, острый бронхит, пневмония, ковид 19. Травмы и операции, гемотрансфузии отрицает. Осмотрена врачом-аллергологом, поставлен диагноз «хроническая идиопатическая крапивница, аллергический ринит», рекомендована консультация лор-врача, назначено дообследование – клинический анализ крови, общий IgE, АСТ, АЛТ, общий билирубин, глюкоза крови, антитела к гельминтам (аскариды, токсокары, трихинеллы, суммарный IgA и М к лямблиям). Наследственность по аллерго- и иммунопатологии: мать – аллергический дерматит на дезлоратадин, отец – аллергический ринит на сорные травы. Профессиональных вредностей нет. При осмотре общее состояние удовлетворительное, температура тела 36,5. На коже в области лица, шеи, плеч, передней поверхности груди, руках, бедрах, мелкие уртикарные пятна, исчезающие при надавливании, горячие на ощупь, отмечается зуд кожи в области высыпаний. При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 78, ЧД – 20, АД – 110/70 мм рт. ст. Пальпаторно живот мягкий, безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Стул, диурез без патологии. При риноскопии слизистая оболочка резко цианотичная, отечная, слизистое отделяемое в большом количестве, носовая перегородка незначительно смещена влево, дыхание через нос резко затруднено. В клиническом анализе крови лейкоциты –  $7,53 \times 10^9$  Ед/л, эритроциты –  $4,35 \times 10^9$  Ед/л, гемоглобин – 123 г/л, палочкоядерные нейтрофилы – 1, сегментоядерные нейтрофилы – 52, лимфоциты – 32, моноциты – 3, эозинофилы – 11, базофилы – 1, скорость оседания эритроцитов – 9 мм/ч, глюкоза крови – 4,7, АСТ, АЛТ, билирубин в референтных пределах, АТ к гельминтам и IgA и М к лямблиям отрицательные. Общий IgE – 389 МЕ/мл, Ig E к березе – 51,8 МЕ/мл. Поставлен диагноз «Аллергический ринит. Растительная аллергия. Хроническая идиопатическая крапивница». Совместно с врачом-аллергологом назначено лечение – диета с исключением гистаминолибераторов, гипоаллергенный уход за кожей, омализумаб в форме готового раствора 300 мг п/к 1 раз каждые 4 нед., ИГКС по 2 дозы 2 раза в день.

Повторный осмотр проводился спустя 1,5 мес., со слов пациентки, положительный результат отмечала через 14 дней после первой инъекции омализумаба в виде значительно сократившихся высыпаний на коже, отсутствия кожного зуда, заложенности носа, ринореи, зуда в полости носа, имеющихся единичных чиханий в течение суток. Самостоятельно отказалась от применения ИГКС в связи с отсутствием заложенности носа. Продолжает прием омализумаба в форме готового раствора 300 мг п/к 1 раз в 4 нед. При осмотре – общее состояние удовлетворительное, на коже груди единичные уртикарные высыпания, исчезающие при надавливании, без зуда. При риноскопическом обследовании

отмечается розовая, незначительно отечная слизистая оболочка, небольшое количество слизистого отделяемого с двух сторон, незначительное смещение носовой перегородки влево. В клиническом анализе крови лейкоциты –  $7,64 \times 10^9$  Ед/л, эритроциты –  $4,45 \times 10^9$  Ед/л, гемоглобин – 134 г/л, палочкоядерные нейтрофилы – 1, сегментоядерные нейтрофилы – 58, лимфоциты – 31, моноциты – 4, эозинофилы – 6, базофилы – 0, скорость оседания эритроцитов – 6 мм/ч, общий IgE – 136 МЕ/мл, IgE к березе – 27,5 МЕ/мл.

Осмотр через 3 мес. выявил отсутствие активных жалоб, дыхание через нос свободное, выделений, чихания не отмечает, высыпаний на коже и зуда кожи нет. При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, влажные, со стороны органов и систем патологии не выявлено. При риноскопии слизистая оболочка полости носа розовая, влажная, патологического отделяемого не выявлено, незначительное смещение носовой перегородки влево, дыхание через нос свободное. При исследовании общий IgE – 98,4 МЕ/мл, IgE к березе – 12,3 МЕ/мл. Рекомендовано продолжить прием омализумаба в форме готового раствора под контролем врача-аллерголога.

Приведен клинический случай с иллюстрацией положительной динамики со стороны проявлений аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы в виде сокращения высыпаний на коже и назальных ринологических симптомов уже на 14-е сут. терапии, полного купирования симптомов на фоне 3-месячного лечения омализумабом в форме готового раствора, подтвержденные стойкой тенденцией к нормализации уровня общего IgE с исходного 389 до 136 МЕ/мл в течение 1,5 мес. с последующим снижением до 98,4 МЕ/мл к 3-му мес. проведения биологической терапии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка М., 55 лет. Осмотрена лор-врачом с жалобами на длительную резкую заложенность носа, большое количество слизистых выделений из носа, частое чихание, отечность век, зуд в глазах, чувство комка в горле, периодический сухой кашель, высыпания на коже лица, шеи, туловища, рук, ног. Постоянно применяет сосудосуживающие препараты (2–3 раза в день). Данные жалобы отмечает более 10 лет, в течение последних 4 мес. отметила ухудшение состояния в виде усиления заложенности носа, увеличения количества высыпаний на коже. Из анамнеза известно о перенесенных заболеваниях: гепатит А в детстве, ОРВИ, грипп, скарлатина в детстве, ковид 19, острый ларингит, острый бронхит. Травм, гемотрансфузий не отмечает, операции – кесарево сечение, аппендэктомия. Аллергический анамнез – рецидивирующая крапивница, ангионевротический отек неясной этиологии, пищевая аллергия на мед, орехи в виде зуда и отека ротовой полости, ухудшение в мае–июне и августе–сентябре в виде усиления заложенности носа и увеличения выделений из носа. Лекарственная аллергия на НПВС в виде усиления высыпаний на коже, преднизолон – онемение тела на фоне сохраненного сознания. Наследственность

по аллергопатологии – у матери аллергическая реакция на фитопрепараты, у отца – бронхиальная астма, у дочери выявлена аллергическая реакция на березу. Профессиональные вредности отсутствуют (домохозяйка в течение 10 лет). Осмотрена врачом-аллергологом с диагнозом «аллергическая крапивница, рецидивирующее течение, отек ангионевротический, аллергический ринит». Ранее аллергопробы не проводились. Рекомендовано дообследование – общий анализ крови развернутый, АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза крови, гельмоскрин и протоскрин, IgE общий и к растениям, направлена на консультацию к лор-врачу.

При первичном осмотре врача-оториноларинголога – общее состояние удовлетворительное, температура тела 36,7. На коже лица, передней поверхности шеи, спине, груди, предплечий и голеней уртикарные высыпания в большом количестве, исчезающие при надавливании, зуд кожи, умеренно выраженный отек верхних и нижних век с двух сторон. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится со всех сторон, хрипов нет, тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 80, ЧД – 18, АД 130/80 мм рт. ст. Вес – 111,5 кг. Живот при пальпации безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Стул, диурез без особенностей. При проведении эндоскопической риноскопии слизистая цианотичная, резко отечная, при анемизации сокращается, большое количество слизистого отделяемого с двух сторон, полипов не выявлено. Общий анализ крови: лейкоциты –  $6,93 \times 10^9$  Ед/л, эритроциты –  $4,45 \times 10^9$  Ед/л, гемоглобин – 136 г/л, палочкоядерные нейтрофилы – 0, сегментоядерные нейтрофилы – 39, лимфоциты – 35, моноциты – 6, эозинофилы – 18, базофилы – 2, скорость оседания эритроцитов – 5 мм/ч, глюкоза крови – 4,8, гельмоскрин, протоскрин – отрицательные, АСТ, АЛТ, билирубин не повышены, общий IgE – 568 МЕ/мл, IgE к березе – 37,8 МЕ/мл, IgE к сорным травам – 51,8 МЕ/мл. Выставлен диагноз «Аллергический ринит. Аллергическая крапивница, рецидивирующее течение. Лекарственная аллергия». Лечение проводилось совместно с врачом-аллергологом, назначена диета с исключением облигатных аллергенов, исключить препараты растительного происхождения, омализумаб в форме готового раствора 300 мг п/к 1 раз в 4 нед., эндоназально ИГКС по 2 впрыскивания 2 раза в день.

На повторный осмотр пациентка пришла через 2 мес. Жалобы на периодическую незначительную заложенность носа, небольшое количество выделений из носа при выходе на улицу, периодические высыпания в небольшом количестве на коже туловища. При осмотре общее состояние удовлетворительное, на коже грудной клетки фрагменты уртикарных высыпаний в небольшом количестве. Риноскопически слизистая оболочка бледно-розовая, незначительно отечная, слизистое отделяемое в небольшом количестве, дыхание через нос не затруднено. В клиническом анализе крови лейкоциты –  $7,41 \times 10^9$  Ед/л, эритроциты –  $4,52 \times 10^9$  Ед/л, гемоглобин – 136 г/л, палочкоядерные нейтрофилы – 0, сегментоядерные нейтрофилы – 52, лимфоциты – 33, моноциты – 5, эозинофилы – 9, базофилы – 1, скорость оседания эритроцитов – 4 мм/ч, IgE – 362 МЕ/мл, IgE к березе – 32,5 МЕ/мл, IgE к сорным травам – 38,3 МЕ/мл.



Контрольный осмотр проведен через 4 мес. Пациентка жалоб не предъявляет, дыхание через нос свободное, отделяемого нет, высыпаний на коже не отмечает. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, высыпаний не выявлено. Аускультативно сердце и легкие без особенностей. При риноскопии слизистая оболочка розовая, влажная, отделяемого нет, дыхание через нос свободное. При лабораторном обследовании – общий анализ крови: лейкоциты –  $7,51 \times 10^9$  Ед/л, эритроциты –  $4,35 \times 10^9$  Ед/л, гемоглобин – 135 г/л, палочкоядерные нейтрофилы – 0, сегментоядерные нейтрофилы – 59, лимфоциты – 31, моноциты – 5, эозинофилы – 5, базофилы – 0, скорость оседания эритроцитов – 8 мм/ч, общий IgE – 168 МЕ/мл, IgE к березе – 18,3 МЕ/мл, IgE к сорным травам – 9,4 МЕ/мл. Рекомендовано динамическое наблюдение врача-аллерголога и продолжение терапии омализумабом в форме готового раствора.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гуманизированные моноклональные антитела представляют собой ценный и безопасный инструмент в арсенале врачей при лечении реализуемых путем IgE-опосредованного воспаления слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Способность омализумаба в форме готового раствора снижать количество свободного IgE, путем связывания и исключения взаимодействия с высокоаффинным FcεR1-рецептором, делает его перспективным решением контроля симптомов аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы, что подтверждается клиническими примерами.



Поступила / Received 24.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2025

Принята в печать / Accepted 17.10.2025

## Список литературы / References

1. Горохов АА, Янов ЮК, Дворянчиков ВВ, Миронов ВГ. *Оториноларингология*. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2019. 224 с. Режим доступа: [https://www.trauma-books.ru/otorino\\_gorohov.pdf](https://www.trauma-books.ru/otorino_gorohov.pdf).
2. Янова ЮК, Крюкова АИ, Дворянчиков ВВ, Носули ЕВ и др. *Оториноларингология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 992 с. <https://doi.org/10.33029/9704-8213-1-ORL-2024-1-992>.
3. Рязанцев СВ, Кривопапов АА, Еремин СА, Шамкина ПА. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений. *РМЖ*. 2019;(8-1):55–59. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_antibakterialnaya\\_terapiya\\_v\\_lechenii\\_vospalitelnyh\\_zabolevaniy\\_polosti\\_nosa\\_okolonosovyh\\_pazuh\\_i\\_profilaktike\\_oslozhneniy](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnyh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovyh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy).
4. Ryzantsev SV, Krivopalov AA, Eremin SA, Shamkina PA. Topical antibacterial therapy in the inflammatory diseases treatment of the nasal cavity, paranasal sinuses, and complications prevention. *RMJ*. 2019;(8-1):55–59. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_antibakterialnaya\\_terapiya\\_v\\_lechenii\\_vospalitelnyh\\_zabolevaniy\\_polosti\\_nosa\\_okolonosovyh\\_pazuh\\_i\\_profilaktike\\_oslozhneniy](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnyh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovyh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy).
5. Крюков ЕВ, Жданов КВ, Козлов КВ, Кравцов ВЮ, Мальцев ОВ, Сукачев ВС и др. Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания. *Журнал инфектологии*. 2021;13(2):5–13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13>.
6. Kryukov EV, Zhdanov KV, Kozlov KV, Kravtsov VYu, Mal'tsev OV, Sukachev VS et al. Electron microscopic changes in the nasal membrane of patients with COVID-19 depending on the clinical form and the period of the disease. *Jurnal Infekologii*. 2021;13(2):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13>.
7. Jia HX, He YL. Efficacy and Safety of Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Ther*. 2020;27(5):e455–e467. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000912>.
8. Кормазов МЮ, Ленгина МА, Кормазов АМ, Кравченко АЮ. 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>.
9. Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmasov AM, Kravchenko AYU. 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>.
10. Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. Аллергический ринит. *Российский аллергологический журнал*. 2022;19(1):100–141. <https://doi.org/10.36691/RJA1524>.
11. Astafieva NG, Baranov AA, Vishneva EA, Daihes NA, Zhestkov AB, Ilina NI et al. Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):100–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1524>.
12. Карпищенко СА, Кривопапов АА, Еремин СА, Шамкина ПА, Чухистова АВ. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *РМЖ*. 2020;(5):26–30. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_antimikrobnaya\\_terapiya\\_infekcionno-vospalitelnyh\\_zabolevaniy\\_nosa\\_i\\_okolonosovyh\\_pazuh](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antimikrobnaya_terapiya_infekcionno-vospalitelnyh_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovyh_pazuh).
13. Karpishchenko SA, Krivopalov AA, Eremin SA, Shamkina PA, Chufistova AV. Topical antimicrobial therapy of infectious and inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *RMJ*. 2020;(5):26–30. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_antimikrobnaya\\_terapiya\\_infekcionno-vospalitelnyh\\_zabolevaniy\\_nosa\\_i\\_okolonosovyh\\_pazuh](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antimikrobnaya_terapiya_infekcionno-vospalitelnyh_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovyh_pazuh).
14. Бережанский ПБ, Шубин ЛБ, Чуприкова НП. Распространенность аллергического ринита среди детей, проживающих на территории Одинцовского городского округа Московской области. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022;24(5):5–12. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-5-12>.
15. Berezansky PV, Shubin LB, Chuprikova NP. Prevalence of allergic rhinitis among children living in the Odintsovo city district of the Moscow region. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2022;24(5):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-5-12>.
16. Ненашева НМ, Носули ЕВ, Курбачева ОМ, Свистушкин ВМ, Ким ИА, Лопатин АС и др. Эффективность фиксированной комбинации олопатидина гидрохлорида и мометазона фуората у взрослых и детей с аллергическим ринитом в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного наблюдательного исследования «РИАЛ». *Российская ринология*. 2024;32(1):16–26. <https://doi.org/10.17116/rosrino2024320116>.
17. Nenashcheva NM, Nosulya EV, Kurbacheva OM, Svistushkin VM, Kim IA, Lopatin AS et al. Effectiveness of fixed combination of olopatadine hydrochloride and mometasone furoate in adults and children with allergic rhinitis in real-life clinical practice settings: results of «RYAL» prospective observational study. *Russian Rhinology*. 2024;32(1):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino2024320116>.
18. Wise SK, Lin SY, Tuskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis – executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):85–107. <https://doi.org/10.1002/alr.22070>.
19. Павлова СС, Корнеев АА, Дворянчиков ВВ, Рязанцев СВ, Рязанцева ЕС, Донская ОС. Оценка потерь здоровья населения в результате назальной обструкции на основе концепции глобального бремени болезни: общие подходы и направления исследований. *Медицинский совет*. 2021;12(1):138–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-138-145>.
20. Pavlova SS, Korneev AA, Dvoryanchikov VV, Ryzantsev SV, Ryzantseva ES, Donskaya OS. Assessment of population health losses due to nasal obstruction based on the concept of the global burden of disease: general approaches and research directions. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;12(1):138–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-138-145>.
21. Глазников ЛА, Дворянчиков ВВ, Егоров ВИ, Сыроежкин ФА, Буйнов ЛГ, Мельник АМ. Медицинская помощь при травмах лор органов в условиях чрезвычайных ситуаций. В: *Victims in Emergency Situations. Management, Trauma And PTSD, Pharmacology, Rehabilitation, Innovations*. Нью-Йорк: Xlibris LLC; 2014. С. 260–320. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uakfbn>.
22. Дворянчиков ВВ, Янов ЮК, Говорун МИ. К вопросу об этапности лечения больных хроническим гнойным средним отитом. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 2004;(6):9–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/bramzp>.
23. Dvoryanchikov VV, Yanov YuK, Govorun MI. On the issue of the stage-by-stage treatment of patients with chronic purulent otitis media. *Journal of Ear, Nasal and Throat Diseases*. 2004;(6):9–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/bramzp>.
24. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
25. Горохов АА, Янов ЮК, Шелепов АМ, Дворянчиков ВВ, Миронов ВГ. *Военная оториноларингология*. СПб.: Спец Лит; 2014. 271 с.

17. Гофман ВВ, Дворянчиков ВВ. Бактериологические и иммунологические показатели у больных хроническим тонзиллитом в современных условиях. *Российская оториноларингология*. 2014;(2):19–23. Режим доступа: [https://entr.u.org/files/j\\_rus\\_LOR\\_2\\_2014.pdf](https://entr.u.org/files/j_rus_LOR_2_2014.pdf).  
Gofman VV, Dvoryanchikov VV. Bacteriologic and immunologic status in patients with chronic tonsillitis current position. *Russian Otorhinolaryngology*. 2014;(2):19–23. (In Russ.) Available at: [https://entr.u.org/files/j\\_rus\\_LOR\\_2\\_2014.pdf](https://entr.u.org/files/j_rus_LOR_2_2014.pdf).
18. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Коркмазов АМ, Смирнов АА. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.  
Korkmazov MYu, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM, Smirnov AA. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
19. 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;21(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.  
Korkmazov AM, Korkmazov MYu. Methods of correction of phagocyte functional disorders and local manifestations of oxidative stress in the nasal mucosa using ultrasonic cavitation. *Russian Journal of Immunology*. 2018;21(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
20. Дворянчиков ВВ, Миронов ВГ, Григорьев СГ, Черныш АВ, Сергеев АН, Королева КЮ, Сушчева НА. Характеристика современной боевой травмы уха. *Военно-медицинский журнал*. 2020;341(6):16–20. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/article/view/82241>.  
Dvoryanchikov VV, Mironov VG, Grigoriev SG, Chernysh AV, Sergeev AN, Koroleva KYu, Sushcheva NA. Description of the modern combat acoustic trauma. *Military Medical Journal*. 2020;341(6):16–20. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/article/view/82241>.
21. 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 of polypous rhinosinusitis. *Russian Journal of Immunology*. 2023;26(3):301–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-8955-SIA>.
22. Zuberbier T, Aberer V, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>.
23. Кубанов АА, Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Аравийская ЕР, Астафьева НГ, Базаев ВТ и др. Крапивница. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/264\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/264_2).
24. Коркмазов МЮ, Ястремский АП, Корнова НВ, Ленгина МА, Коркмазов АМ. Лечебно-диагностические подходы в терапии хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2022;(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;(20):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-90-99>.
25. Кривопалов АА, Мороз НВ, Беличева ЭГ, Ленгина МА. Фаготерапия в преодолении антибиотикорезистентности при хроническом риносинусите. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(6):48–55. <https://doi.org/10.17116/otorino20238806148>.  
Krivopalov AA, Moroz NV, Belicheva EG, Lengina MA. Phage therapy in overcoming antibiotic resistance in chronic rhinosinusitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2023;88(6):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20238806148>.
26. 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>.
27. 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>.
28. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D et al. The international EAACI/ GA<sup>2</sup>LEN/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>.
29. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>.
30. Geissbühler Y, Balp MM, McConnon A, Gomme J, McKenna SJ, Kohli RK, Soong W. Incidence and Prevalence of Chronic Spontaneous Urticaria Among Adult and Pediatric Populations in the United States. *Adv Ther*. 2025;42(6):2808–2820. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03172-0>.
31. Weerasubpong P, Jiamton S, Phumariyapong P, Ungprasert P, Kulthanan K. Prevalence of concomitant angioedema in chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2023;41(1):12–19. <https://doi.org/10.12932/AP-151222-1515>.
32. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869–873. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x>.
33. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346(3):175–179. <https://doi.org/10.1056/NEJMcP011186>.
34. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-mediated autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:689. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00689>.
35. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00627>.
36. Гофман ВР, Черныш АВ, Дворянчиков ВВ. *Хронический тонзиллит*. М.: Техносфера; 2015. 140 с.
37. Jang JH, Yang EM, Lee Y, Ye YM, Moon J, Ryu MS, Park HS. Increased serum free IgE levels in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU). *World Allergy Organ J*. 2022;15(2):100629. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100629>.
38. Jang JH, Moon J, Yang EM, Ryu MS, Lee Y, Ye YM, Park HS. Detection of serum IgG autoantibodies to FcεR1α by ELISA in patients with chronic spontaneous urticaria. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0273415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273415>.
39. Frické J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, Zuberbier T, Keil T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. <https://doi.org/10.1111/all.14037>.
40. Коркмазов МЮ, Корнова НВ, Ленгина МА, Смирнов АА, Коркмазов АМ, Дубинец ИД. Эффективная антибактериальная терапия внебольничной оториноларингологической респираторной инфекции (клиническое описание). *Медицинский совет*. 2022;(20):73–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.  
Korkmazov MY, Kornova NV, Lengina MA, Smirnov AA, Korkmazov AM, Dubinets ID. Effective antibiotic therapy for community-acquired otorhinolaryngological respiratory infection (clinical description). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(20):73–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.
41. 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, Beloshanagin 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>.
42. Корнеев АА, Овчинников ПА, Вяземская ЕЭ, Дворянчиков ВВ, Рязанцев СВ, Янов ЮК, Фанта ИВ. Оценка условий труда и риски, обусловленные пандемией COVID-19: результаты онлайн-опроса персонала медицинских организаций. *Медицинский совет*. 2023;17(7):160–169. <https://doi.org/10.21518/ms2023-071>.  
Korneenkov AA, Ovchinnikov PA, Vyazemskaya EE, Dvoryanchikov VV, Ryzantsev SV, Yanov YK, Fanta IV. Assessment of working conditions and risks caused by the COVID-19 pandemic: results of an online survey of personnel of medical organizations. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):160–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-071>.
43. Овчинников ПА, Дворянчиков ВВ, Янов ЮК, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЭ, Фанта ИВ, Корнеев АА. Исследование вопросов информированности персонала медицинских организаций оториноларингологического профиля в условиях пандемии COVID-19. *Российская оториноларингология*. 2022;21(2):51–61. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-51-61>.  
Ovchinnikov PA, Dvoryanchikov VV, Yanov YK, Ryzantsev SV, Vyazemskaya EE, Fanta IV, Korneenkov AA. Study of staff awareness at ent facilities in pandemic COVID-19. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(2):51–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-51-61>.
44. Chu CY, Al Hammadi A, Agmon-Levin N, Atakan N, Farag A, Arnaout RK et al. Clinical characteristics and management of chronic spontaneous urticaria in patient's refractory to H1-Antihistamines in Asia, Middle-East and Africa: Results from the AWARE-AMAC study. *World Allergy Organ J*. 2020;13(4):100117. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100117>.
45. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD006137. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006137.pub2>.

46. Williams PV. Pharmacologic Management of Chronic Urticaria in Pediatric Patients: The Gap Between Guidelines and Practice. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):21–28. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00365-3>.
47. Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Sola I et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2021;76(1):59–70. <https://doi.org/10.1111/all.14547>.
48. Casale TB, Gimenez-Arnau AM, Bernstein JA, Holden M, Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: A Narrative Review of Current Status. *Dermatol Ther*. 2023;13(11):2573–2588. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-01040-9>.
49. Rubini NPM, Ensina LFC, Silva EMK, Sano F, Sole D. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol*. 2019;47(6):515–522. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.05.003>.
50. Seetassith A, Holden M, Hetherington J, Keal A, Salmon P, Bernstein JA, Casale TB. Real-world outcomes in patients with chronic spontaneous urticaria receiving omalizumab: insights from a clinical practice survey. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(6):1059–1066. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2354534>.
51. Casale TB, Gimenez-Arnau AM, Bernstein JA, Holden M, Zuberbier T, Maurer M. A plain language summary of a review about omalizumab for people with chronic spontaneous urticaria. *Immunotherapy*. 2025;17(4):239–245. <https://doi.org/10.1080/1750743X.2025.2484921>.
52. Ryu MS, Yang EM, Ye YM, Jang JH, Kim J, Lee SY, Park HS. Therapeutic Efficacy of YH35324 on FcεR1α-Mediated Mast Cell/Basophil Activation. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2025;17(2):181–195. <https://doi.org/10.4168/aa.2025.17.2.181>.
53. Xiao Y, Yang W, Wang M. A comprehensive analysis on the safety of two biologics dupilumab and omalizumab. *Front Med*. 2024;11:1435370. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1435370>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Ю. Коркмазов  
 Концепция и дизайн исследования – М.Ю. Коркмазов, М.А. Ленгина  
 Написание текста – А.М. Коркмазов, Н.В. Корнова  
 Сбор и обработка материала – М.Л. Пинелис, М.С. Казакова  
 Обзор литературы – Ю.Д. Шершикова, М.А. Ленгина  
 Анализ материала – А.М. Коркмазов, М.Л. Пинелис  
 Статистическая обработка – Ю.Д. Шершикова, М.С. Казакова  
 Редактирование – М.Ю. Коркмазов, М.А. Ленгина  
 Утверждение окончательного варианта – М.Ю. Коркмазов

### Contribution of authors:

Concept of the article – Musos Yu. Korkmazov  
 Study concept and design – Musos Yu. Korkmazov, Maria A. Lengina  
 Text development – Arsen M. Korkmazov, Natalia V. Kornova  
 Collection and processing of material – Marina L. Pinelis, Marina S. Kazakova  
 Literature review – Julia D. Shershikova, Maria A. Lengina  
 Material analysis – Arsen M. Korkmazov, Marina L. Pinelis  
 Statistical processing – Julia D. Shershikova, Natalia V. Kornova  
 Editing – Musos Yu. Korkmazov, Maria A. Lengina  
 Approval of the final version of the article – Musos Yu. Korkmazov

**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:

**Коркмазов Мусос Юсуфович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>; [korkmazov74@gmail.com](mailto:korkmazov74@gmail.com)

**Ленгина Мария Александровна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>; [Danilenko1910@mail.ru](mailto:Danilenko1910@mail.ru)

**Коркмазов Арсен Мусосович**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>; [korkmazov09@gmail.com](mailto:korkmazov09@gmail.com)

**Пинелис Марина Леонидовна**, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0009-0004-8084-4955>; [marinapinelis@gmail.com](mailto:marinapinelis@gmail.com)

**Корнова Наталья Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>; [versache-k@mail.ru](mailto:versache-k@mail.ru)

**Казакова Марина Сергеевна**, заместитель директора по медицинской деятельности, Челябинский областной медицинский информационно-аналитический центр; 454028, Россия, Челябинск, ул. Кузнецова, д. 2, корп. 6; <https://orcid.org/0009-0001-9927-5914>; [ladybird\\_772@mail.ru](mailto:ladybird_772@mail.ru)

**Шершикова Юлия Дмитриевна**, студент пятого курса, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0009-0008-0361-6894>; [yulia.shershikova@yandex.ru](mailto:yulia.shershikova@yandex.ru)

### Information about authors:

**Musos Yu. Korkmazov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of Upper Respiratory Tract Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>; [korkmazov74@gmail.com](mailto:korkmazov74@gmail.com)

**Maria A. Lengina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>; [Danilenko1910@mail.ru](mailto:Danilenko1910@mail.ru)

**Arsen M. Korkmazov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>; [korkmazov09@gmail.com](mailto:korkmazov09@gmail.com)

**Marina L. Pinelis**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8084-4955>; [marinapinelis@gmail.com](mailto:marinapinelis@gmail.com)

**Natalia V. Kornova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>; [versache-k@mail.ru](mailto:versache-k@mail.ru)

**Marina S. Kazakova**, Deputy Director of Biomedical Activities, Chelyabinsk Regional Medical Information and Analytical Center; 2, Bldg. 6, Kuznetsova St., Chelyabinsk, 454028, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-9927-5914>; [ladybird\\_772@mail.ru](mailto:ladybird_772@mail.ru)

**Julia D. Shershikova**, Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-0361-6894>; [yulia.shershikova@yandex.ru](mailto:yulia.shershikova@yandex.ru)



# Применение ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии: клинический опыт Краевой клинической больницы г. Красноярска

И.В. Демко<sup>1,2</sup>, Д.А. Аникин<sup>1,2✉</sup>, anikin27111994@mail.ru, И.С. Красовская<sup>2</sup>, М.Г. Мамаева<sup>1,2</sup>, Н.В. Гордеева<sup>1,2</sup>, И.А. Заболотских<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

## Резюме

**Введение.** Тяжелая пневмония, осложненная острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциирована с высокой летальностью, что диктует необходимость поиска дополнительных патогенетических методов лечения. Одним из ключевых звеньев патогенеза является вторичная недостаточность легочного сурфактанта. Несмотря на убедительные теоретические предпосылки, вопрос о клинической эффективности ингаляционных форм экзогенного сурфактанта у взрослых пациентов остается дискуссионным.

**Цель.** Провести ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения ингаляционного сурфактанта в комплексной терапии пациентов с тяжелой пневмонией, осложненной ОРДС.

**Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включены 48 пациентов с тяжелой пневмонией (внебольничная – 56,3%, грипп-ассоциированная – 27,1%, COVID-19 – 16,6%), получавших ингаляционный Сурфактант-БЛ (таурактант) в дозе 75 мг 2 раза в сутки курсом 7 [5; 9] дней в дополнение к стандартной терапии, включая респираторную поддержку и антимикробное лечение. Оценка эффективности проводилась по динамике сатурации кислорода ( $SpO_2$ ).

**Результаты.** Исходно у всех пациентов отмечалась тяжелая гипоксемия (медиана  $SpO_2$  перед началом терапии 86 [80; 92] %). На фоне терапии зафиксирована положительная динамика: через 72 ч медиана  $SpO_2$  повысилась до 92 [89; 96] %, а к моменту выписки достигла 96 [89; 99] %. Общая выживаемость в когорте составила 66,7% (32 пациента). Летальные исходы (33,3%, 16 пациентов) зарегистрированы в наиболее тяжелой подгруппе с фульминантным течением и выраженной коморбидностью.

**Выводы.** Добавление ингаляционного Сурфактанта-БЛ (таурактант) к комплексной терапии тяжелой пневмонии с ОРДС ассоциировано с достоверным улучшением оксигенации и приемлемыми показателями выживаемости у критически тяжелых пациентов.

**Ключевые слова:** ингаляционный сурфактант, тяжелая пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, гипоксемия, респираторная поддержка, коморбидность

**Для цитирования:** Демко ИВ, Аникин ДА, Красовская ИС, Мамаева МГ, Гордеева НВ, Заболотских ИА. Применение ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии: клинический опыт Краевой клинической больницы г. Красноярска. *Медицинский совет.* 2025;19(20):155–164. <https://doi.org/10.21518/ms2025-497>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Use of inhaled surfactant in the combination treatment of severe pneumonia: Clinical experience of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital

Irina V. Demko<sup>1,2</sup>, Dmitry A. Anikin<sup>1,2✉</sup>, anikin27111994@mail.ru, Irina S. Krasovskaya<sup>2</sup>, Marina G. Mamaeva<sup>1,2</sup>, Natalia V. Gordeeva<sup>1,2</sup>, Ivan A. Zabolotskiikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenytsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

**Introduction.** Severe pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with high mortality, necessitating the search for additional pathogenetic treatment methods. One of the key pathogenesis factors is secondary pulmonary surfactant deficiency. Despite compelling theoretical support, the clinical efficacy of inhaled exogenous surfactants in adult patients remains controversial.

**Aim.** To retrospectively analyze the efficacy and safety of inhaled surfactant in combination therapy for patients with severe pneumonia complicated by ARDS.



**Materials and methods.** This retrospective cohort study included 48 patients with severe pneumonia (community-acquired – 56.3%, influenza-associated – 27.1%, COVID-19 – 16.6%) who received inhaled surfactant-BL at a dose of 75 mg twice daily for 7 [5; 9] days in addition to standard therapy, including respiratory support and antimicrobial therapy. Efficacy was assessed based on changes in oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>).

**Results.** All patients initially experienced severe hypoxemia (median SpO<sub>2</sub> before therapy 86 [80; 92] %). Positive changes were observed during therapy: after 72 hours, the median SpO<sub>2</sub> increased to 92 [89; 96] %, and by the time of discharge, it reached 96 [89; 99] %. Overall survival in the cohort was 66.7% (32 patients). Mortality (33.3%, 16 patients) was recorded in the most severe subgroup with a fulminant course and severe comorbidity.

**Conclusion.** The addition of inhaled surfactant-BL to combination therapy for severe pneumonia with ARDS is associated with a significant improvement in oxygenation and acceptable survival rates in critically ill patients.

**Keywords:** inhalational surfactant, severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), hypoxemia, respiratory support, comorbidity

**For citation:** Demko IV, Anikin DA, Krasovskaya IS, Mamaeva MG, Gordeeva NV, Zabolotskikh IA. Use of inhaled surfactant in the combination treatment of severe pneumonia: Clinical experience of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(20):155–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-497>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [1].

Пневмония продолжает оставаться одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в структуре инфекционной заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на прогресс в развитии антимикробной терапии и методов интенсивной поддержки, тяжелые формы внебольничной и госпитальной пневмонии ассоциируются с высокими показателями летальности, достигающими, по данным различных исследований, 30–50% у пациентов, требующих респираторной поддержки [2]. В Российской Федерации заболеваемость внебольничными пневмониями остается на высоком уровне, а тяжелое течение заболевания является частой причиной госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3].

Ключевым звеном патогенеза тяжелой пневмонии является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), характеризующегося массивным альвеолярным повреждением, нарушением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и накоплением богатого белком экссудата в просвете альвеол. Это приводит к критическому нарушению газообмена, тяжелой гипоксемии и потере комплаенса легочной ткани [4–8]. В основе комплексного лечения таких пациентов лежит комбинация нескольких ключевых направлений: это и респираторная поддержка, целью которой является обеспечение адекватного газообмена, минимизация вентилятор-ассоциированного повреждения легких и преодоление критического периода острого повреждения. Современный стандарт включает стратегию защитной вентиляции легких с использованием низких дыхательных объемов (6–8 мл/кг идеальной массы тела), ограничением плато давления (<30 см H<sub>2</sub>O) и применением оптимального уровня положительного давления в конце

выдоха (PEEP) для рекрутирования ателектазированных зон и предотвращения циклического открытия-закрытия альвеол. При рефрактерной гипоксемии методами спасения являются прон-позиция (вентиляция в положении лежа на животе), ингаляция оксида азота (iNO) и в наиболее тяжелых случаях – экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [9, 10].

Целевая антимикробная терапия должна быть инициирована как можно раньше (идеально – в течение первого часа после установления диагноза) и базироваться на данных локального эпидемиологического мониторинга и оценки факторов риска резистентных возбудителей (например, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA) [11]. Эмпирический режим впоследствии должен быть деэскалирован по результатам микробиологической идентификации и определения чувствительности. Необоснованно длительная или широкая антимикробная терапия ассоциирована с риском селекции резистентной флоры и дисбиоза [12].

Адекватная нутритивная поддержка, призванная корригировать катаболический статус и обеспечивать энергетические и пластические потребности организма. Предпочтение отдается раннему энтеральному питанию (в течение 24–48 ч после поступления), которое способствует поддержанию целостности кишечного барьера и снижению частоты инфекционных осложнений [13]. У пациентов с высоким метаболическим стрессом и признаками мальнутриции может рассматриваться стратегия перmissive умеренной гипокалорийности в начальной фазе критического состояния [14].

Коррекция органных дисфункций в рамках синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Это включает гемодинамическую поддержку с использованием жидкостной реанимации и вазопрессоров для достижения целевых показателей перфузии, контроль гликемии, заместительную почечную терапию при развитии острого повреждения почек и профилактику тромбоэмболических и стресс-язвенных желудочно-кишечных кровотечений [15].

Несмотря на всесторонний подход, летальность при тяжелой пневмонии с ОРДС остается неприемлемо высокой,

патологические изменения в сурфактантной системе зачастую остаются недооцененной мишенью для терапии, что диктует необходимость поиска дополнительных патогенетически обоснованных методов терапии, в т. ч. и использование препаратов легочного сурфактанта [16–18].

Легочный сурфактант является интегрирующей системой, которая не только обеспечивает механическую стабильность легких, но и выступает в качестве первой линии защиты против инфекций и повреждений, поддерживая стерильность и гомеостаз альвеолярного пространства [19–21].

Патофизиологическая значимость вторичного дефицита легочного сурфактанта при тяжелой пневмонии и ОРДС определяется его ключевой ролью в запуске каскада патологических процессов: от коллапсирования альвеол и формирования обширных зон микроателектазов до возникновения тяжелого дисбаланса вентиляционно-перфузионных отношений. Указанная роль дисфункции сурфактантной системы стала фундаментальным патогенетическим обоснованием для разработки и внедрения в клиническую практику терапевтической стратегии, направленной на заместительное введение препаратов экзогенного сурфактанта [22, 23].

Таким образом, патогенетическая роль вторичной сурфактантной недостаточности при тяжелой пневмонии и ОРДС является научно обоснованной и многогранной. Несмотря на существование убедительных теоретических предпосылок и данных экспериментальных работ, вопрос о широком клиническом применении экзогенного сурфактанта, в особенности ингаляционных форм, у взрослых пациентов остается дискуссионным. Имеющиеся данные клинических исследований противоречивы, а протоколы терапии требуют унификации. В связи с этим накопление и анализ собственного клинического опыта представляется крайне важным для определения реальной эффективности, безопасности и оптимальных алгоритмов применения данного метода.

**Целью** настоящего исследования явился ретроспективный анализ результатов применения ингаляционного сурфактанта в комплексной терапии пациентов с тяжелой пневмонией, осложненной ОРДС, на базе ОРИТ Краевой клинической больницы г. Красноярск.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование на основе анализа 48 историй болезни пациентов с диагнозом «пневмония», получавших ингаляционный сурфактант в условиях круглосуточного стационара в период 2023–2025 гг.

Для коррекции острой дыхательной недостаточности и гипоксемии всем пациентам была предоставлена стандартизированная респираторная поддержка, применявшаяся ступенчато в зависимости от тяжести состояния:

1. Ингаляция кислорода через лицевую маску со скоростью потока 6–8 л/мин.

2. Неинвазивная респираторная поддержка при неэффективности простой кислородотерапии, включавшая:

■ терапию постоянным положительным давлением (CPAP) с использованием аппаратов HAMILTON-C3 и HAMILTON-C5 (производитель: Hamilton Medical, Швейцария)

■ неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) в режиме поддержки давлением на аппаратах Chirolog SV Aura Profi (производитель: Chirana Medical, Словакия)

■ высокопоточную кислородотерапию через назальные канюли с использованием аппаратов AIRVO™ 2 (производитель: Fisher & Paykel Healthcare, Новая Зеландия).

3. Инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). При прогрессировании дыхательной недостаточности пациенты переводились на ИВЛ, которая проводилась в соответствии с принципами «протективной вентиляции легких» с использованием режимов CMV, PCV и BiPAP на респираторах HAMILTON-C5 (производитель: Hamilton Medical, Швейцария), Getinge Maquet Servo-S (производитель: Maquet, Германия) и Chirolog SV Aura Profi (производитель: Chirana Medical, Словакия).

4. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. В наиболее тяжелых случаях с рефрактерной гипоксемией применялась вено-венозная ЭКМО с использованием системы Cardiohelp (Германия).

*Протокол ингаляционной терапии сурфактантом*

■ Препарат: таурактант (Сурфактант-БЛ, ООО «Биосурф», г. Санкт-Петербург, регистрационный номер ЛСР–010019/08).

■ Показание к применению: профилактика развития ОРДС в соответствии с официальной инструкцией.

■ Приготовление эмульсии: перед ингаляцией препарат разводили в 0,9%-ном растворе хлорида натрия до концентрации 5 мг/мл.

■ Дозировка и режим введения: назначался в дозе 75 мг, ингаляционно 2 раза в сутки.

■ Устройство для доставки: ингаляция проводилась с использованием меш-небулайзера Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия).

■ Критерии прекращения терапии:

- улучшение состояния пациента, позволяющее отказаться от неинвазивной респираторной поддержки
- возможность поддержания  $SpO_2 > 95\%$  при скорости потока кислорода  $\leq 6$  л/мин
- отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета прикладных программ Statistica 11.0 (Statsoft Inc., США). Ввиду неподчинения данных закону нормального распределения, количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование была включена когорта из 48 пациентов с пневмонией, получавших ингаляционную терапию Сурфактантом-БЛ (таурактант). Основные демографические, антропометрические показатели, а также исходные параметры, характеризующие тяжесть состояния, представлены в *табл. 1*.

Анализ демографического состава показал преобладание пациентов мужского пола, которые составили

32 человека (63,6%), тогда как на долю женщин пришлось 16 человек (36,4%). Возраст пациентов варьировал в широком диапазоне, составляя в медиане 59 лет [48; 72]. Таким образом, исследуемая когорта состояла в основном из пациентов зрелого и пожилого возраста с тяжелым течением пневмонии, потребовавшим применения ингаляционного сурфактанта.

У большинства пациентов была зафиксирована избыточная масса тела или ожирение, о чем свидетельствует высокий медианный индекс массы тела (ИМТ), равный 32,5 кг/м<sup>2</sup> [26,7; 37,9].

Исходное состояние пациентов характеризовалось как тяжелое, что подтверждается высокими баллами по шкалам оценки органной дисфункции и прогноза. Так, оценка по шкале SAPS достигала 54 балла [20,9; 76,2], а по шкале SOFA – 5,5 балла [3,8; 11,3]. Нарушения газообмена были выраженными: медиана парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>) до начала терапии составляла 69,5% [56,8; 89], что отражает наличие значительной гипоксемии в исследуемой группе.

Проведен ретроспективный анализ сопутствующей (коморбидной) патологии с расчетом абсолютных

● **Таблица 1.** Основные исходные характеристики пациентов (n = 48)

● **Table 1.** The main baseline characteristics of patients (n = 48)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	32 (63,6)
Женщины, n (%)	16 (36,4)
Возраст, лет	59 [48; 72]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,5 [26,7; 37,9]
Оценка тяжести по шкале SAPS	54 [20,9; 76,2]
Оценка тяжести по шкале SOFA	5,5 [3,8; 11,3]
Исходный показатель PaO <sub>2</sub> , %	69,5 [56,8; 89]

● **Таблица 2.** Структура коморбидной патологии у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (n = 48)

● **Table 2.** Comorbidity patterns in patients with severe community-acquired pneumonia (n = 48)

Заболевание	Показатель, n (%)	Заболевание	Показатель, n (%)
ГБ	30 (62,5)	СД	12 (25)
Избыточная масса тела / Ожирение	30 (62,5)	ХИМ	10 (20,8)
ИБС	20 (41,7)	ХОБЛ	9 (18,8)
ХСН	18 (37,5)	Онкопатология	8 (16,7)
Анемия	18 (37,5)	БА	6 (12,5)
ХБП	14 (29,2)	ВИЧ-инфекция	3 (6,3)

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ХИМ – хроническая ишемия мозга, включая перенесенные инсульты, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма.

значений и процентных долей. Оценка влияния коморбидности на течение заболевания проводилась на основе анализа структуры и частоты встречаемости патологий.

Анализ выявил высокую частоту коморбидной патологии в исследуемой когорте, что свидетельствует о значительной преморбидной отягощенности пациентов, у которых внебольничная пневмония (ВП) приобрела тяжелое течение, потребовавшее применения патогенетической терапии Сурфактантом-БЛ (таурактант).

Распределение сопутствующих заболеваний представлено в *табл. 2*.

Кардиоваскулярные и метаболические заболевания были наиболее представлены в исследуемой группе. Сочетались артериальная гипертензия (62,5%) и избыточная масса тела/ожирение (62,5%), что создавало неблагоприятный фон, способствуя развитию диастолической дисфункции и повышенной нагрузки на миокард. В условиях тяжелой инфекции и гипоксемии это легко приводило к декомпенсации сердечной деятельности. Высокая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) (41,7%) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (37,5%) подтверждала данное положение. Наличие этого кластера ассоциировалось с более высоким риском развития осложнений и неблагоприятных исходов, поскольку острая дыхательная недостаточность протекала на фоне исходно сниженных резервов кардиореспираторной системы [24, 25].

Наличие хронической обструктивной патологии дыхательных путей, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (18,8%) и бронхиальная астма (БА) (12,5%), служило независимым фактором риска тяжелого течения пневмонии. Это было связано с исходно нарушенной архитектурой легочной ткани, измененным мукоцилиарным клиренсом и, что особенно важно в контексте нашего исследования, с хроническим изменением сурфактантной системы, которая при ХОБЛ подвергалась структурно-функциональным нарушениям [26]. Таким образом, у этих пациентов острая сурфактантная недостаточность при пневмонии наслаивалась на уже существующую хроническую дисфункцию.

Сахарный диабет (25,0%) выступал в качестве мощного фактора иммуносупрессии, нарушая функцию нейтрофилов и Т-клеточного иммунитета, что способствовало более широкому распространению инфекции и ее замедленной элиминации [27, 28]. Анемия (37,5%), часто сопутствовавшая хронической болезни почек (ХБП) (29,2%) и другим хроническим заболеваниям, усугубляла тканевую гипоксию, вызванную дыхательной недостаточностью, повышая нагрузку на сердечно-сосудистую систему и ухудшая прогноз. Онкопатология (16,7%) и ВИЧ-инфекция (6,3%) определяли группу пациентов с исходно компрометированным иммунитетом. Для данной категории больных был характерен высокий риск развития пневмоний, вызванных оппортунистической флорой, а также склонность к затяжному и осложненному течению заболевания.

У всех пациентов (n = 48) диагностировали инфекционный процесс в легких, приведший к развитию острой дыхательной недостаточности и ОРДС (*рис. 1*). Наиболее

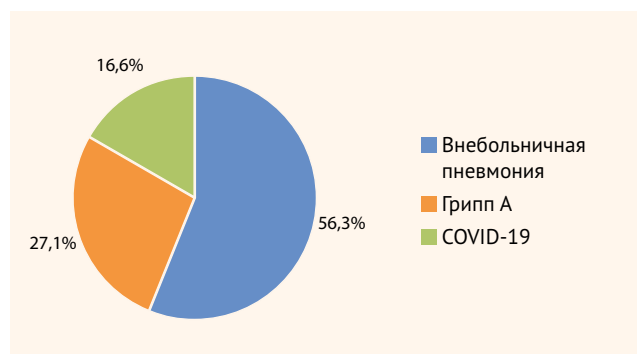
частым диагнозом была тяжелая внебольничная пневмония (56,3%), тогда как на долю грипп-ассоциированной пневмонии и COVID-19 пришлось 27,1% и 16,6% случаев соответственно. Подобная структура соответствовала актуальным эпидемиологическим тенденциям.

Выбор ингаляционного сурфактанта-БЛ (таурактанта) в качестве патогенетической терапии был обусловлен его воздействием на универсальное звено патогенеза – вторичную недостаточность сурфактанта, независимо от этиологии. Важно отметить, что и вирус гриппа А, и SARS-CoV-2 обладают прямым цитопатическим действием на альвеолоциты II типа, что обуславливает особенно быстрое и глубокое нарушение синтеза и функции эндогенного сурфактанта у данной категории больных [21, 29], делая обоснованным применение заместительной терапии.

Комплексный анализ лабораторных показателей на момент начала терапии ингаляционным таурактантом выявил развернутую картину тяжелого системного воспалительного ответа (табл. 3), характерного для сепсиса и полиорганной дисфункции. Наиболее значимыми явились маркеры, отражающие состояние иммунной системы и интенсивность воспаления.

● **Рисунок 1.** Причина острого респираторного дистресс-синдрома

● **Figure 1.** Cause of acute respiratory distress syndrome



Ключевым интегральным показателем выступил нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), медианное значение которого составило 7,3 [3,1; 10,7]. Данный результат, более чем в два раза превышавший физиологическую норму, свидетельствовал о выраженном дисбалансе иммунного ответа. Высокий НЛИ формировался за счет двух компонентов: выраженного абсолютного нейтрофилизма ( $7,1 [4,3; 11,0] \times 10^9/\text{л}$ ), отражающего гиперактивацию

● **Таблица 3.** Лабораторные показатели при старте терапии ингаляционным таурактантом

● **Table 3.** Lab test results at the start of inhaled tauractant therapy

Показатель	Значение	Референсные значения	Клиническая интерпретация
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	9,6 [6,3; 12,9]	4,0–9,0	Наблюдалась тенденция к лейкоцитозу, однако у значительной части пациентов (нижний квартиль) регистрировалась лейкопения, что является неблагоприятным прогностическим признаком при сепсисе и может свидетельствовать об истощении костномозгового резерва на фоне тяжелой инфекции
Нейтрофилы ( $\times 10^9/\text{л}$ )	7,1 [4,3; 11,0]	2,0–7,0	У большинства пациентов зафиксирован абсолютный нейтрофилия, отражающий активную мобилизацию врожденного иммунитета в ответ на бактериальную инфекцию
Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,1 [0,7; 1,6]	1,2–3,0	Выраженная лимфопения, зарегистрированная у большинства пациентов (медиана ниже референсного значения), расценивается как маркер стресс-индуцированного иммунопаралича. Этот лабораторный феномен характерен для тяжелых форм сепсиса и вирусных пневмоний (включая COVID-19) и ассоциирован с повышенным риском вторичных инфекций и неблагоприятных исходов
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ)	7,3 [3,1; 10,7]	<3,0	Резко повышен. Значение медианы в 2,4 раза превышает верхнюю границу нормы. НЛИ является интегральным маркером соотношения системного воспаления (нейтрофилы) и адаптивного иммунного ответа (лимфоциты). Значения >7,0, наблюдаемые у более чем половины пациентов, убедительно свидетельствуют о декомпенсации иммунной системы и напрямую коррелируют с тяжестью состояния и прогнозом при сепсисе и ОРДС [30]
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	123,5 [54,6; 186,9]	<5,0	Крайне высокий. Медианная концентрация превышает норму более чем в 24 раза, что указывает на массивный воспалительный процесс бактериальной или вирусной этиологии
Прокальцитонин, нг/мл	10,0 [5,7; 19,6]	<0,5	Резкое повышение, характерное для тяжелого сепсиса и септического шока. Медианный уровень в 20 раз выше порогового значения подтверждает наличие инвазивной бактериальной инфекции как ведущего компонента патологического процесса
Фибриноген, г/л	3,9 [3,3; 6,1]	2,0–4,0	Повышение уровня фибриногена у части пациентов отражает активность острой фазы воспаления и гиперкоагуляцию, характерную для течения тяжелой пневмонии
СО <sub>2</sub> , мм/ч	36,0 [8,5; 58,5]	2–15	Значительно увеличена, что неспецифично, но согласуется с наличием активного системного воспалительного процесса
Гемоглобин, г/л	103 [86; 126]	130–160	Выраженная анемия (медиана соответствовала анемии легкой степени, нижний квартиль – тяжелой) имела мультифакториальный генез, включающий анемию хронического заболевания, гемодилюцию и возможные кровопотери. Данное состояние усугубляло тканевую гипоксию, создавая дополнительную нагрузку на миокард и ассоциируясь с более высоким риском неблагоприятных исходов



врожденного иммунитета, и критической лимфопении ( $1,1 [0,7; 1,6] \times 10^9/\text{л}$ ), являвшейся маркером развившегося иммунопаралича. Такое состояние ассоциировалось с высоким риском неконтролируемого распространения инфекции и неблагоприятного исхода.

О чрезвычайной остроте и масштабе воспалительного процесса свидетельствовали экстремально высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) ( $123,5 [54,6; 186,9] \text{ мг/л}$ ) и прокальцитонина (ПКТ) ( $10,0 [5,7; 19,6] \text{ нг/мл}$ ). Медианная концентрация СРБ превышала норму в 24 раза, а ПКТ – в 20 раз, что патогномонично для тяжелого сепсиса бактериальной природы и подтверждало необходимость массивной антибактериальной терапии.

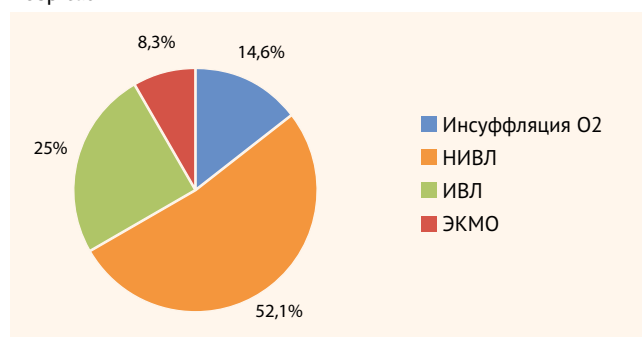
Картину дополняли признаки анемии (медиана гемоглобина  $103 \text{ г/л}$ ), усугублявшей тканевую гипоксию на фоне дыхательной недостаточности, а также повышенные показатели СОЭ и фибриногена, указывавшие на активность хронического воспалительного компонента и гиперкоагуляцию.

При поступлении в стационар респираторной поддержки требовали все 48 пациентов (100%), при этом вид и уровень терапии варьировал в зависимости от тяжести гипоксемии (рис. 2). Наиболее частым методом стала НИВЛ, которая была применена у 25 пациентов (52,1%). Четверти всех пациентов (25,0%,  $n = 12$ ) потребовалась интубация трахеи и перевод на ИВЛ. В наиболее тяжелых случаях 4 пациентам (8,3%) была проведена экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Наименьшая группа пациентов ( $n = 7$ ; 14,6%) на начальном этапе получала кислородную терапию через носовые канюли. Распределение методов респираторной поддержки демонстрировало крайне тяжелое состояние подавляющего большинства больных при госпитализации.

Все пациенты ( $n = 48$ ) получали комплексное лечение в соответствии с современными клиническими рекомендациями по ведению тяжелой внебольничной пневмонии и сепсиса. Структура проводимой медикаментозной терапии была следующей. Антимикробная терапия: эмпирическая антибактериальная терапия была назначена всем пациентам (100%) при установлении диагноза с последующей коррекцией на основе результатов микробиологического исследования. Противовирусную

● **Рисунок 2.** Вид респираторной поддержки при поступлении в стационар

● **Figure 2.** Type of respiratory support upon admission to the hospital



НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.

терапию получали 21 пациент (43,8%) с верифицированной грипп-ассоциированной ( $n = 13$ ) или COVID-19 ( $n = 8$ ) пневмонией.

Противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия: системные глюкокортикостероиды были назначены 21 пациенту (43,8%). Показаниями к их применению служили тяжелое течение COVID-19, тяжелое обострение бронхиальной астмы (БА), а также рефрактерный септический шок.

Терапия, направленная на профилактику тромбоэмболических осложнений: низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактических или лечебных дозах получали все пациенты (100%) в связи с высоким риском коагулопатии и тромбозов на фоне тяжелой пневмонии и ОРДС.

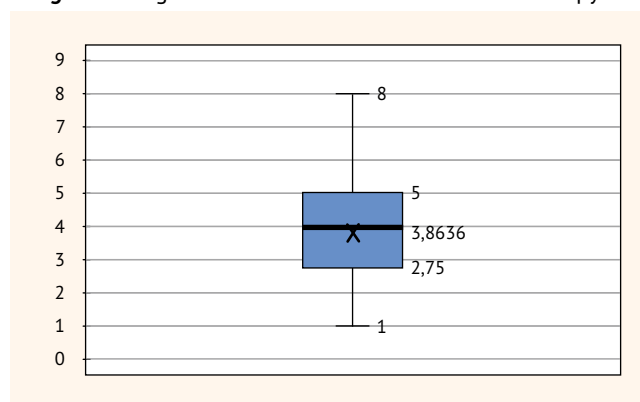
Гемодинамическая поддержка: инотропная и/или вазопрессорная поддержка потребовалась 26 пациентам (54,2%), что свидетельствовало о высокой частоте развития септического шока и острой сердечной недостаточности в исследуемой когорте как проявление синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Проводимая терапия отражала комплексный мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с тяжелой пневмонией. Высокие показатели использования инотропной поддержки, системных глюкокортикостероидов и антикоагулянтов подтверждали крайне тяжелый статус пациентов, у которых стандартного протокола лечения было недостаточно, что и послужило основанием для включения в схему терапии ингаляционного тауректанта.

Ингаляционная терапия Сурфактантом-БЛ (тауректант) назначалась при прогрессирующей гипоксемии, рефрактерной к стандартной респираторной поддержке. Первая ингаляция (рис. 3) выполнялась в медиане на 4-й день от начала болезни [2,75; 5]. Зафиксированный межквартильный размах отражал неоднородность течения заболевания: в когорте присутствовали пациенты с быстрым ухудшением состояния, потребовавшим вмешательства в первые 3 дня, и больные с более медленным прогрессированием, у которых необходимость в данной терапии возникала к концу первой – началу второй недели. Такая вариабельность сроков начала лечения подчеркивает важность индивидуального подхода и непрерывной динамической оценки состояния каждого пациента.

● **Рисунок 3.** Сроки начала ингаляционной терапии тауректантом

● **Figure 3.** Target time to start inhaled tauractant therapy



Курс ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ (таурактант) в исследуемой когорте составил 7 [5; 9] дней. Увеличенная, по сравнению с описанными в литературе короткими курсами, продолжительность лечения отражала тяжесть исходного повреждения легочной ткани у наших пациентов и была связана с целевым подходом, направленным на поддержание функции сурфактантной системы на протяжении критической фазы ОРДС. Необходимость в пролонгированном введении (до 9 дней) была обусловлена медленными темпами разрешения дыхательной недостаточности и восстановления оксигенации у пациентов с обширным двусторонним поражением легких и выраженной коморбидностью. Столь длительный курс (рис. 4) свидетельствовал о том, что однократное или кратковременное применение может быть недостаточным для преодоления продолжающегося воздействия инфекции и воспаления на альвеолоциты II типа. Данный опыт согласуется с позицией ряда авторов, указывающих на потенциальную пользу пролонгированной сурфактантной терапии при персистирующем ОРДС [31].

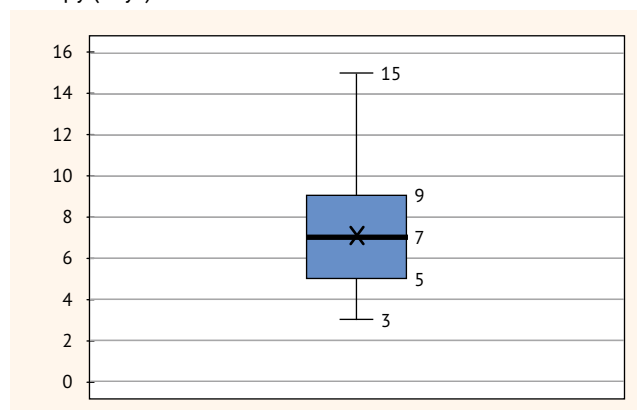
Для оценки эффективности терапии проводили непрерывный мониторинг дыхательной недостаточности с измерением сатурации кислорода ( $SpO_2$ ). Анализ выявил характерную тенденцию (рис. 5): перед началом введения таурактанта у всех пациентов регистрировали критически низкое значение  $SpO_2$  – 86% [80; 92], что отражало глубину гипоксемии и служило показанием к патогенетической терапии. Примечательно, что данный показатель был достоверно ниже, чем при поступлении (90% [84; 94]), что, вероятно, свидетельствовало о прогрессировании дыхательной недостаточности.

На фоне применения таурактанта зафиксирована положительная динамика: через 24 ч медианная сатурация повысилась до 90% [86; 94], к 48 ч – до 91% [87; 96], а к 72 ч – до 92% [89; 96]. Эта динамика демонстрирует постепенную, но устойчивую положительную реакцию на терапию. К моменту выписки медианное значение  $SpO_2$  достигло 96% [89; 99], что свидетельствует о значительном улучшении функции внешнего дыхания.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что добавление ингаляционного таурактанта к комплексной терапии способствовало преодолению критической

● **Рисунок 4.** Продолжительность курса ингаляционной терапии таурактантом, дней

● **Figure 4.** Duration of the course of inhaled tauractant therapy (days)



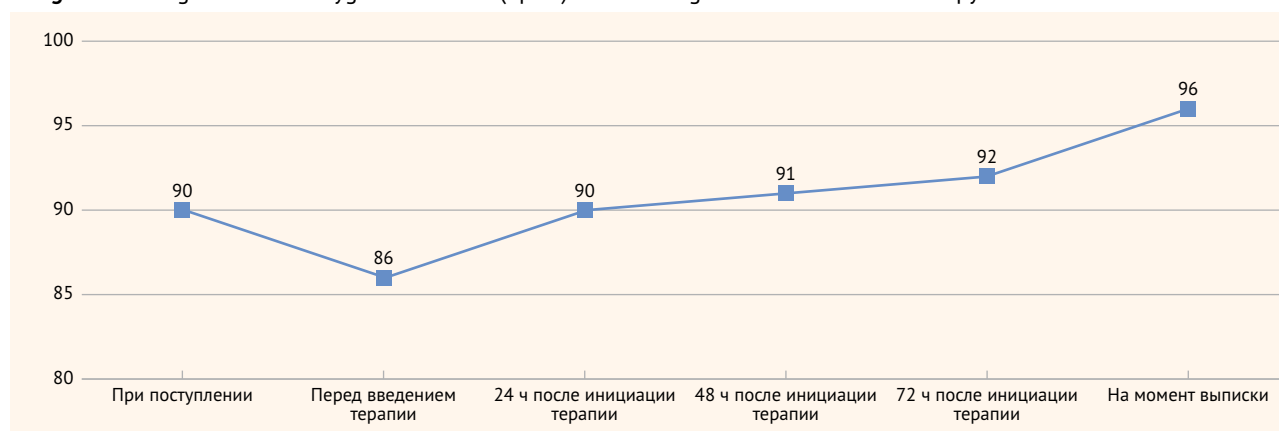
гипоксемии и стабилизации газообмена у пациентов с тяжелой пневмонией и ОРДС.

Анализ исходов заболевания в исследуемой когорте показал, что из 48 пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, получавших ингаляционный таурактант в составе комплексной терапии, выздоровело 32 человека, что составило 66,7% от общего числа. Летальный исход зафиксирован у 16 пациентов, уровень летальности составил 33,3%.

Структура летальных случаев требует отдельного анализа. Все 16 пациентов относились к категории наиболее тяжелых, с обширным двусторонним поражением легочной ткани (более 75% по данным КТ), рефрактерной гипоксемией, требовавшей применения прон-позиции и высоких параметров респираторной поддержки, а также с выраженной коморбидной отягощенностью (полиорганная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет, онкопатология). Полученный показатель летальности в 33,3% следует оценивать в контексте исключительной тяжести состояния данной группы больных, для которых прогностически ожидаемая летальность, согласно данным международных регистров, может достигать 17–56%. Таким образом, применение ингаляционного таурактанта в комплексной терапии позволило добиться выживаемости у 2/3 пациентов с fulminantным течением пневмонии и ОРДС.

● **Рисунок 5.** Динамика сатурации крови кислородом ( $SpO_2$ ) на фоне терапии ингаляционным таурактантом

● **Figure 5.** Changes in blood oxygen saturation ( $SpO_2$ ) while taking inhaled tauractant therapy



## ВЫВОДЫ

Проведенный анализ демонстрирует, что включение ингаляционного Сурфактанта-БЛ (таурактант) в комплексную терапию пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, осложненной ОРДС, является патогенетически обоснованным и клинически эффективным подходом. Несмотря на исходно критическое состояние пациентов, характеризовавшееся выраженной гипоксемией ( $\text{SpO}_2$  86% [80; 92]), высоким баллом SOFA, лабораторными признаками системного воспаления и высокой частотой коморбидной патологии, применение сурфактанта ассоциировано с достоверным улучшением оксигенации и приемлемыми показателями выживаемости.

Ключевым преимуществом метода является его воздействие на универсальное звено патогенеза ОРДС – дефицит и дисфункцию эндогенного сурфактанта, что особенно значимо у пациентов с вирусными пневмониями (грипп А, COVID-19), обладающих прямым цитопатическим действием на альвеолоциты II типа. Устойчивая положительная динамика  $\text{SpO}_2$ , достигшая к моменту выписки 96% [89; 99], подтверждает способность ингаляционного сурфактанта преодолевать критическую гипоксемию даже в наиболее тяжелых случаях.

Добавление ингаляционного Сурфактанта-БЛ (таурактанта) к стандартной терапии у пациентов с тяжелой пневмонией и ОРДС ассоциировано с достоверным улучшением оксигенации – демонстрируется устойчивый рост

$\text{SpO}_2$  с 86% [80; 92] до 92% [89; 96] в течение 72 ч и до 96% [89; 99] к моменту выписки. Общая выживаемость в исследуемой когорте составила 66,7%, что является благоприятным результатом для пациентов с исходно критическим состоянием, полиорганной недостаточностью и выраженной коморбидностью. Наиболее вероятными кандидатами для сурфактантной терапии являются пациенты с прогрессирующей гипоксемией ( $\text{SpO}_2 < 90\%$ ), рефрактерной к стандартной респираторной поддержке, при наличии лабораторных маркеров сильного системного воспаления (НЛИ > 7, СРБ > 100 мг/л, ПКТ > 5 нг/мл). Оптимальная продолжительность курса терапии составляет 7 [5; 9] дней, что позволяет поддерживать функцию сурфактантной системы на протяжении критической фазы ОРДС при медленном разрешении у пациентов с обширным поражением легких.

Полученные данные обосновывают необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований для получения доказательств высокого уровня, а также разработки предиктивных моделей для точного определения пациентов-кандидатов на данную терапию. Таким образом, ингаляционная сурфактантная терапия представляет собой перспективное направление в лечении тяжелой пневмонии с ОРДС, требующее дальнейшего изучения и интеграции в клинические рекомендации для конкретных групп пациентов.



Поступила / Received 11.10.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2025  
Принята в печать / Accepted 02.11.2025

## Список литературы / References

1. Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Лещенко ИВ, Рачина СА, и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации 2024 (краткая версия). *Респираторная медицина*. 2025;1(3):6–18. <https://doi.org/10.17116/respm202510316>.  
Avdeev SN, Dekhnich AV, Zaytsev AA, Kozlov RS, Leshchenko IV, Rachina SA et al. Community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines 2024 (short version). *Journal of Respiratory Medicine*. 2025;1(3):6–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/respm202510316>.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
3. Авдеев СН, Белобородов ВБ, Белоцерковский БЗ, Грицан АИ, Дехнич АВ, Зайцев АА и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;1(1):6–35. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220116>.  
Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, Gritsan AI, Dekhnich AV, Zaytsev AA et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;1(1):6–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220116>.
4. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562–572. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1608077>.
5. Ярошецкий АИ, Грицан АИ, Авдеев СН. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;2(2):5–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202002>.  
Yaroshetsky AI, Gritsan AI, Avdeev SN. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;2(2):5–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202002>.
6. Morales FL, Xu F, Lee HA, Tejedor Navarro H, Bechel MA, Cameron EL et al. Open-source computational pipeline flags instances of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated adult patients. *Nat Commun*. 2025;16(1):6787. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61418-5>.
7. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(1):37–47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0558WS>.
8. Ren X, Jiang Q, Wang L, Yuan X, Chen D, Xu G. Safety and efficacy of pulmonary surfactant therapy for acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2025;25(1):250. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03728-4>.
9. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–2168. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>.
10. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guerville C et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965–1975. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>.
11. Белобородов ВБ, Голощапов ОВ, Гусаров ВГ, Дехнич АВ, Замятин МН, Золотухин КН и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (обновление 2024 года). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2025;22(2):149–189. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189>.  
Beloborodov VB, Goloshchapov OV, Gusarov VG, Dekhnich AV, Zamyatin MN, Zolotukhin KN et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms (updated 2024). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2025;22(2):149–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189>.
12. Erb CT, Patel B, Orr JE, Bice T, Richards JB, Metersky ML et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(12):2258–2260. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201608-641CME>.
13. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig CS et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159–211. <https://doi.org/10.1177/0148607115621863>.

14. Ткачева ОН, Тутельян ВА, Шестопалов АЕ, Котовская ЮВ, Стародубова АВ, Погожева АВ и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(1):15–34. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>.
15. Tkacheva ON, Tutelyan VA, Shestopalov AE, Kotovskaya YuV, Starodubova AV, Pogosheva AV et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):15–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>.
16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
17. Kassa CT, Salviatto LTC, Tortamano ACAC, Rost-Lima KS, Damante CA, Pavan C et al. Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue in surfactant vehicle as adjuvant to periodontal treatment. Randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023;41:103194. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.103194>.
18. Власенко АВ, Евдокимов ЕА, Родионов ЕП. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(3):61–78. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78>.
19. Vlasenko AV, Evdokimov EA, Rodionov EP. Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin. Part 1. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(3):61–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78>.
20. Пасечник ИН. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2020;16(4):40–59. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-40-59>.
21. Pasechnik IN. Nutritional Support for Critically Ill Patients (Review). *Obshchaya Reanimatologiya*. 2020;16(4):40–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-40-59>.
22. Boskabadi H, Behmadi M, Maamouri G, Loghmani T, Rangrazi A. Comparing the Effects of Two Surfactant Administration Methods: Minimally Invasive Surfactant Therapy (MIST) with Intubation (INSURE) in Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Adv Respir Med*. 2024;92(5):384–394. <https://doi.org/10.3390/arm92050036>.
23. Manley BJ, Kamlin COF, Donath SM, Francis KL, Cheong JLY, Dargaville PA et al. Intratracheal Budesonide Mixed With Surfactant for Extremely Preterm Infants: The PLUS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;332(22):1889–1899. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.17380>.
24. 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>.
25. Харламова ОС, Николаев КЮ, Рагино ЮИ. Роль белков сурфактанта SP-A и SP-D при вирусной инфекции, фокус на COVID-19. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):195–206. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-195-206>.
26. Kharlamova OS, Nikolaev KYu, Ragino Yul. The role of surfactant proteins SP-A and SP-D in viral infection: a focus on COVID-19. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny*. 2022;21(2):195–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-195-206>.
27. Баутин АЕ, Авдеев СН, Сейлиев АА, Швечкова МВ, Мерзоева ЗМ, Трушенко НВ и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
28. Bautin AE, Avdeev SN, Seyliev AA, Shvechkova MV, Merzhoeva ZM, Trushenko NV et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(9):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
29. Corsini I, Rodriguez-Fanjul J, Raimondi F, Boni L, Berardi A, Aldecoa-Bilbao V et al. Lung Ultrasound Guided surfactant therapy in preterm infants: an international multicenter randomized control trial (LUNG study). *Trials*. 2023;24(1):706. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07745-8>.
30. Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Салухов ВВ, Волошин НИ. Роль сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии. *Медицинский совет*. 2023;17(20):52–66. <https://doi.org/10.21518/ms2023-340>.
31. Kharitonov MA, Rudakov YuV, Salukhov VV, Voloshin NI. Role of surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):52–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-340>.
32. Сумин АН, Дупляков ДВ, Белялов ФИ, Баутин АЕ, Безденежных АВ, Гаркина СВ и др. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5555. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-20235555>.
33. Sumin AN, Duplyakov DV, Belyalov FI, Bautin AE, Bezdenzhnykh AV, Garkina SV et al. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5555. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-20235555>.
34. Tavernier K, Murad Y, Yasunaga AB. The effect of type-2 diabetes conditions on neutrophil rolling adhesion. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):355. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06248-0>.
35. 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>.
36. 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. *RMJ. Medical Review*. 2022;6(7):352–359. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>.
37. Баутин АЕ, Аптекарь ВВ, Лапшин КБ. 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>.
38. Bautin AE, Aptekar VV, Lapshin KB. 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>.
39. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474–488. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_078](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078).
40. 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>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Демко

Концепция и дизайн исследования – И.С. Красовская, Н.В. Гордеева

Написание текста – Д.А. Аникин, И.А. Заболотских

Сбор и обработка материала – Д.А. Аникин

Обзор литературы – Д.А. Аникин

Анализ материала – М.Г. Мамаева, Н.В. Гордеева

Статистическая обработка – И.А. Заболотских

Редактирование – М.Г. Мамаева, И.С. Красовская

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Демко

## Contribution of authors:

Concept of the article – Irina V. Demko

Study concept and design – Irina S. Krasovskaya, Natalia V. Gordeeva

Text development – Dmitry A. Anikin, Ivan A. Zabolotskikh

Collection and processing of material – Dmitry A. Anikin

Literature review – Dmitry A. Anikin

Material analysis – Marina G. Mamaeva, Natalia V. Gordeeva

Statistical processing – Ivan A. Zabolotskikh

Editing – Marina G. Mamaeva, Irina S. Krasovskaya

Approval of the final version of the article – Irina V. Demko



**Информация об авторах:**

**Демко Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

**Аникин Дмитрий Александрович**, ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-1598-436X>; [anikin27111994@mail.ru](mailto:anikin27111994@mail.ru)

**Красовская Ирина Сергеевна**, заведующая отделением пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0009-0001-1249-0292>; [family-duck@mail.ru](mailto:family-duck@mail.ru)

**Мамаева Марина Геннадьевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>; [marinamamaeva101@rambler.ru](mailto:marinamamaeva101@rambler.ru)

**Гордеева Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; [natagorday@yandex.ru](mailto:natagorday@yandex.ru)

**Заболотских Иван Андреевич**, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0009-0001-2571-7484>; [zabolotskih.iwan@yandex.ru](mailto:zabolotskih.iwan@yandex.ru)

**Information about the authors:**

**Irina V. Demko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with a 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; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

**Dmitry A. Anikin**, Assistant of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1598-436X>; [anikin27111994@mail.ru](mailto:anikin27111994@mail.ru)

**Irina S. Krasovskaya**, Head of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-1249-0292>; [family-duck@mail.ru](mailto:family-duck@mail.ru)

**Marina G. Mamaeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor 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; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>; [marinamamaeva101@rambler.ru](mailto:marinamamaeva101@rambler.ru)

**Natalia V. Gordееva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor 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; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; [natagorday@yandex.ru](mailto:natagorday@yandex.ru)

**Ivan A. Zabolotskikh**, Student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-2571-7484>; [zabolotskih.iwan@yandex.ru](mailto:zabolotskih.iwan@yandex.ru)

# Комплексный подход к лечению острого продуктивного кашля

**Н.В. Орлова**, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, [vrach315@yandex.ru](mailto:vrach315@yandex.ru)

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

## Резюме

Острый кашель чаще всего является доброкачественным саморазрешающимся состоянием. К основным причинам острого продуктивного кашля относится острый бронхит, внебольничная пневмония, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обострение бронхиальной астмы. Острый бронхит чаще всего обусловлен вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией, является диагнозом исключения, что требует лабораторного обследования, рентгенографии и спирометрии. Для оценки кашля как хронического, так и острого могут быть использованы визуально-аналоговая шкала выраженности кашля (ВАШ), балльная оценка кашля (Cough Symptoms Score – CSS), дневник тяжести кашля (Cough Severity Diary – CSD), Лестерский опросник по кашлю (Leicester Cough Questionnaire – LCQ), опросник качества жизни при кашле (Cough Specific Quality of Life Questionnaire – CQLQ), опросник Cough Severity Diary (CSD), опросник для оценки состояния кашля и мокроты (CASA-Q), шкала одышки, кашля и выделения мокроты (BCSS). В статье на примере клинического случая рассмотрен алгоритм постановки диагноза острого бронхита и его лечения в соответствии с современными рекомендациями. Кашель вызывает ряд осложнений, включая негативное влияние на качество жизни. Для лечения продуктивного кашля используются мукоактивные препараты, которые классифицируются в зависимости от механизма их действия и интеграции слизи. Они сгруппированы в четыре различных класса: отхаркивающие средства, мукокинетики, мукорегуляторы и муколитики. Дополнительно при обструкции дыхательных путей применяют бронхолитические препараты. В большинстве случаев эффективны комбинированные мукоактивные препараты. Противокашлевые препараты на основе лекарственных растений являются малотоксичными и эффективными средствами лечения кашля. На примере клинического случая продемонстрирована эффективность лекарственного растительного препарата Бронхипрет®. Приведены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения двух лекарственных форм Бронхипрета (сироп, таблетки) у взрослых и детей.

**Ключевые слова:** кашель, острый бронхит, оценочные шкалы, лечение, мукоактивные препараты

**Для цитирования:** Орлова НВ. Комплексный подход к лечению острого продуктивного кашля. *Медицинский совет*. 2025;19(20):166–173. <https://doi.org/10.21518/ms2025-500>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# An integrated approach to the treatment of acute productive cough

**Natalia V. Orlova**, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, [vrach315@yandex.ru](mailto:vrach315@yandex.ru)

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

## Abstract

Acute cough is most often a benign self-resolving condition. The main causes of acute productive cough include acute bronchitis, community-acquired pneumonia, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and exacerbation of bronchial asthma. Acute bronchitis is most often caused by a viral and viral-bacterial infection, and is an exceptional diagnosis that requires laboratory examination, radiography, and spirometry. For the assessment of both chronic and acute cough, the following tools can be used: Visual Analog Scale for cough severity (VAS), Cough Symptoms Score (CSS), Cough Severity Diary (CSD), Leicester Cough Questionnaire (LCQ), Cough Specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ), Cough Severity Diary (CSD), Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q), and the Breathlessness, Cough, and Sputum Scale (BCSS). Using the example of a clinical case, the article discusses an algorithm for diagnosing acute bronchitis and its treatment in accordance with modern recommendations. Coughing causes a number of complications, including a negative impact on the quality of life. Mucoactive drugs are used to treat productive cough, which are classified according to the mechanism of their action and the integration of mucus. They are grouped into four different classes: expectorants, mucokinetics, mucoregulators, and mucolytics. Additionally, bronchodilators are used for airway obstruction. In most cases, combined mucoactive drugs are effective. Antitussive drugs based on medicinal plants are low-toxic and effective cough treatments. Using the example of a clinical case, the effectiveness of the herbal medicinal product Bronchipret® has been demonstrated. The results of clinical studies confirming the efficacy and safety of the use of two dosage forms of Bronchipret® (syrup, tablets) in adults and children are presented.

**Keywords:** cough, acute bronchitis, assessment scales, treatment, mucoactive drugs

**For citation:** Orlova NV. An integrated approach to the treatment of acute productive cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):166–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-500>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Кашель является наиболее распространенным симптомом, с которым пациенты обращаются за первичной медико-санитарной помощью, его распространенность оценивается в 9–33% [1]. В определении причин кашля важным параметром является его продолжительность. Согласно современным рекомендациям кашель по продолжительности классифицируют как острый (менее 3 нед.), подострый (3–8 нед.) и хронический (более 8 нед.) [2].

### Классификация кашля

Острый кашель чаще всего является доброкачественным саморазрешающимся состоянием. К наиболее частым причинам острого кашля относят респираторные инфекции (вирусные), пневмонии (вирусные, бактериальные), обострение хронических заболеваний (ХОБЛ, бронхиальная астма). Среди других причин выделяют бронхолит, коклюш, постинфекционный кашель, вдыхание раздражающих веществ (дым, пыль), аспирацию инородного тела (рис. 1) [3].

Если имеет место острая респираторная вирусная инфекция, то в большинстве случаев заболевание самостоятельно проходит в течение 7–10 дней, но симптомы могут сохраняться в течение нескольких недель. Среди тревожных симптомов острого кашля, которые требуют неотложного углубленного обследования для уточнения диагноза («красные флаги»), выделяют кровохарканье, боль в груди, одышку в покое, цианоз, дистанционные хрипы, повышение температуры тела выше 38,5 °С, а также наличие следующих анамнестических данных: пребывание в странах с высокой распространенностью туберкулеза, контакты с больными туберкулезом, злокачественные опухоли, иммунодефицит, ВИЧ-инфекция,

иммуносупрессивная терапия, длительный стаж курения (индекс курильщика > 35 пачка/лет), острая интоксикация ингаляционными вредными веществами, заболевания сердечно-сосудистой системы.

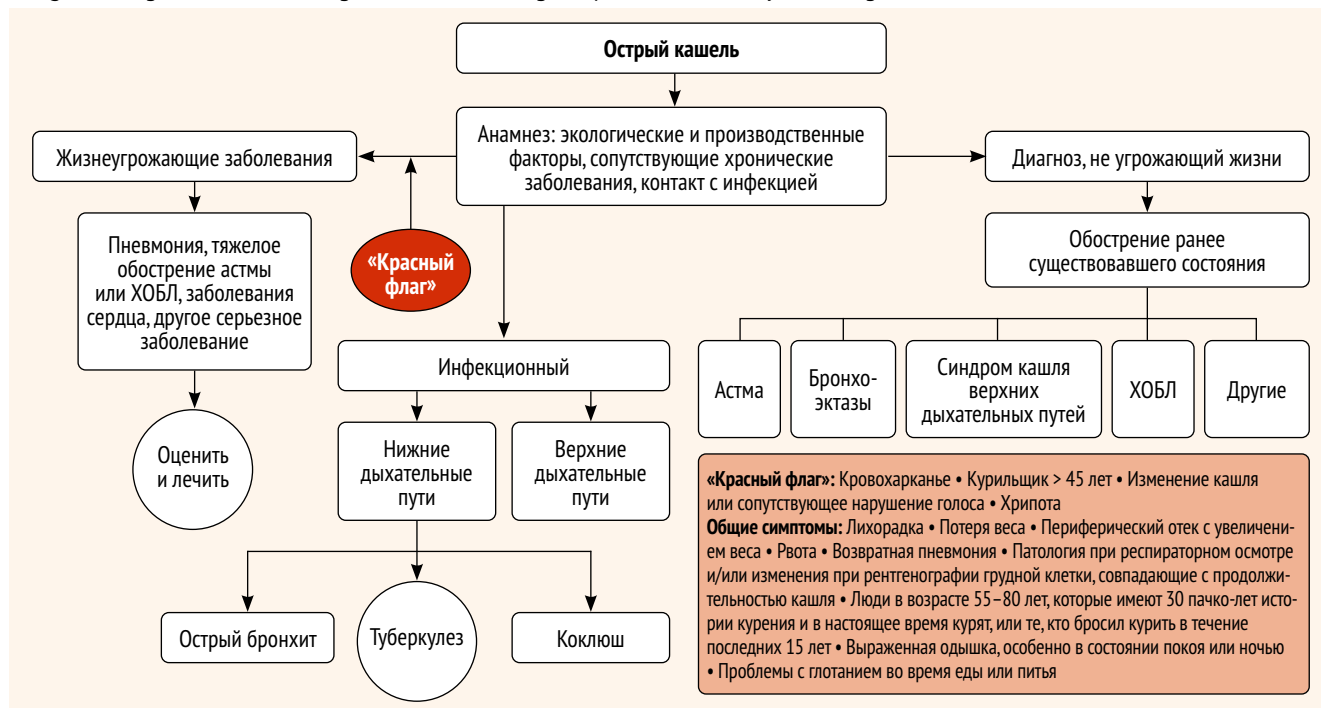
По характеру выделения мокроты кашель разделяют на продуктивный и непродуктивный. Продуктивным считается кашель при выделении мокроты в течение суток в объеме более 30 мл. Важной задачей является определение объема мокроты, не включающего объем слюны, а также характеристики мокроты (цвет, запах, консистенция, наличие крови).

### ПРИМЕНЕНИЕ ОПРОСНИКОВ

#### ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРИЧИН ОСТРОГО КАШЛЯ

Для установления причин острого кашля необходимо учитывать анамнез заболевания, клиническую картину, результаты физикального обследования. Немаловажным фактором диагностики является оценка характеристик кашля, включая время его возникновения, продолжительность, продуктивность и другие параметры. В случае наличия тревожных признаков необходимы лабораторные и инструментальные методы обследования, включая рентгенографию, магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) легких, оценку функции внешнего дыхания. При наличии мокроты следует провести мазок/посев мокроты (общие бактерии, микобактерии), цитологию. Для оценки кашля в диагностических целях, а также контроля эффективности лечения применяются оценочные шкалы. Большинство шкал и опросников разработаны и применяются для оценки хронического кашля у больных с ХОБЛ: шкала BMRC, вопросник CDQ (COPD Diagnostic Questionnaire), вопросник COPD Population Screener (COPD-PS). Для оценки кашля при бронхиальной астме

- **Рисунок 1.** Алгоритм диагностики острого кашля у больных старше 15 лет
- **Figure 1.** Algorithm for the diagnosis of acute cough in patients over 15 years of age



рекомендованы: вопросник ECHRS I, II, III, вопросник ASQ, вопросник SBQD COPD and Asthma [4].

Для оценки кашля как хронического, так и острого могут быть использованы визуально-аналоговая шкала выраженности кашля (БАШ), балльная оценка кашля (Cough Symptoms Score – CSS), дневник тяжести кашля (Cough Severity Diary – CSD), Лестерский опросник по кашлю (Leicester Cough Questionnaire – LCQ), опросник качества жизни при кашле (Cough Specific Quality of Life Questionnaire – CQLQ), опросник Cough Severity Diary (CSD), опросник для оценки состояния кашля и мокроты (CASA-Q), шкала одышки, кашля и выделения мокроты (BCSS) (табл. 1) [4].

Шкала-опросник «Лестница Punum» позволяет количественно оценить выраженность кашля и его влияние на качество жизни (рис. 2) [5].

- **Таблица 1.** Балльная оценка кашля
- **Table 1.** Cough score

Баллы	Дневное время	Ночное время
0	Отсутствие кашля в течение дня	Отсутствие кашля ночью
1	Кашель в течение одного короткого периода	Кашель только при пробуждении
2	Кашель $\geq 2$ коротких периодов	Пробуждение один раз ночью или раннее пробуждение из-за кашля
3	Частый кашель, не мешающий заниматься обычной дневной деятельностью	Частые пробуждения из-за кашля
4	Частый кашель, который мешает обычной дневной деятельности	Частый кашель большую часть ночи
5	Мучительный кашель большую часть дня	Мучительный кашель, мешающий сну

Часто кашель является не единственным респираторным симптомом заболевания. Для оценки выраженности кашля, одышки и продукции мокроты рекомендовано применять шкалу BCSS (Breathlessness, Cough and Sputum Scale) (табл. 2) [6].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ







Пациент С. 28 лет, строитель, обратился в поликлинику с жалобами на мучительный кашель с трудноотделяемой желтоватой мокротой, затрудненное дыхание, максимальный подъем температуры до 38,2 °С, нарушение сна из-за кашля. Считает себя больным 4 дня. Заболевание связывает с переохлаждением на работе, когда вынужденно работал 2 ч под дождем. Заболел остро, вечером появились температура 38,2 °С, головная боль и боль в горле, сухой кашель. Температуру снижал самостоятельно приемом парацетамола. Применял народные средства: парил ноги, полоскал горло отваром ромашки, пил чай с медом. Отметил относительное улучшение состояния, утром температура снизилась до 37,2 °С. В поликлинику не обращался, т. к. начало заболевания пришлось на выходные дни. На третий день вышел на работу. К вечеру температура поднялась до 37,5 °С, кашель усилился, ночью часто просыпался из-за приступов мучительного кашля. Утром чувствовал себя разбитым, стала откашливаться желтоватая трудноотделяемая мокрота, обратился за медицинской помощью к врачу поликлиники.

Из анамнеза жизни: хронических заболеваний нет, ежегодно вакцинируется против гриппа, аллергических реакций на медикаментозные препараты нет, не курит. Работа связана с периодическим переохлаждением, воздействия токсических веществ и пыли на рабочем месте нет.




При осмотре общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 37,5 °С. Сатурация 97%.

- **Рисунок 2.** Репрезентативные лестницы Punum для оценки (А) тяжести кашля или (В) общего качества жизни
- **Figure 2.** Representative Punum ladders for assessing (A) severity of cough or (B) overall quality of life

А. Пожалуйста, проверьте ступеньку на лестнице, которая наилучшим образом описывает тяжесть вашего кашля, принимая во внимание время, интенсивность, дискомфорт и качество за прошедшую неделю

	самый сильный из возможных приступов кашля	<input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 9
	очень сильный кашель	<input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 7
	сильный кашель	<input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 5
	умеренный кашель	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3
	небольшой кашель	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1
	нет кашля	<input type="checkbox"/> 0

В. Пожалуйста, поставьте галочку на ступеньке лестницы, которая наилучшим образом описывает ваше общее качество жизни (удовлетворенность или счастье от жизни), связанное с вашим кашлем, за последнюю неделю

	наихудшая из возможных проблем	<input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 9
	очень серьезная проблема	<input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 7
	серьезная проблема	<input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 5
	умеренная проблема	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3
	небольшая проблема	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1
	нет проблем	<input type="checkbox"/> 0



● **Таблица 2.** Вопросник Breathlessness, Cough and Sputum Scale  
 ● **Table 2.** Questionnaire Breathlessness, Cough and Sputum Scale

Вопросы	Ответы
Насколько трудным было ваше дыхание сегодня?	0 = нет: никаких проблем
	1 = легкие нарушения: заметно во время высокой нагрузки (например, бег)
	2 = средние нарушения: во время легкой нагрузки (например, уборка постели)
	3 = значительные нарушения: во время умывания и одевания
	4 = тяжелые нарушения: почти постоянные, присутствовали даже в покое
Как вы оцениваете свой кашель сегодня?	0 = нет: никаких проблем
	1 = редкий: отдельные эпизоды
	2 = эпизодический: реже чем один раз в час
	3 = частый: один раз в час и чаще
	4 = почти постоянный: нет временных промежутков, свободных от кашля
Насколько выраженными были ваши проблемы с мокротой сегодня?	0 = нет: никаких проблем
	1 = легкие нарушения: редко вызывали проблемы
	2 = средние нарушения: заметные проблемы
	3 = значительные нарушения: вызывали значительные проблемы
	4 = тяжелые нарушения: почти постоянные проблемы

Телосложение нормостеническое, кожа обычной окраски. Дыхание через нос свободное, выделений нет. Зев гиперемирован, миндалины без налета, цианоз губ отсутствует. Отеков нет, лимфатические узлы не увеличены. Форма грудной клетки нормостеническая. Дыхание смешанное, частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в минуту. При перкуссии грудной клетки звук над легкими не изменен. При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, сухие диффузные сухие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Артериальное давление

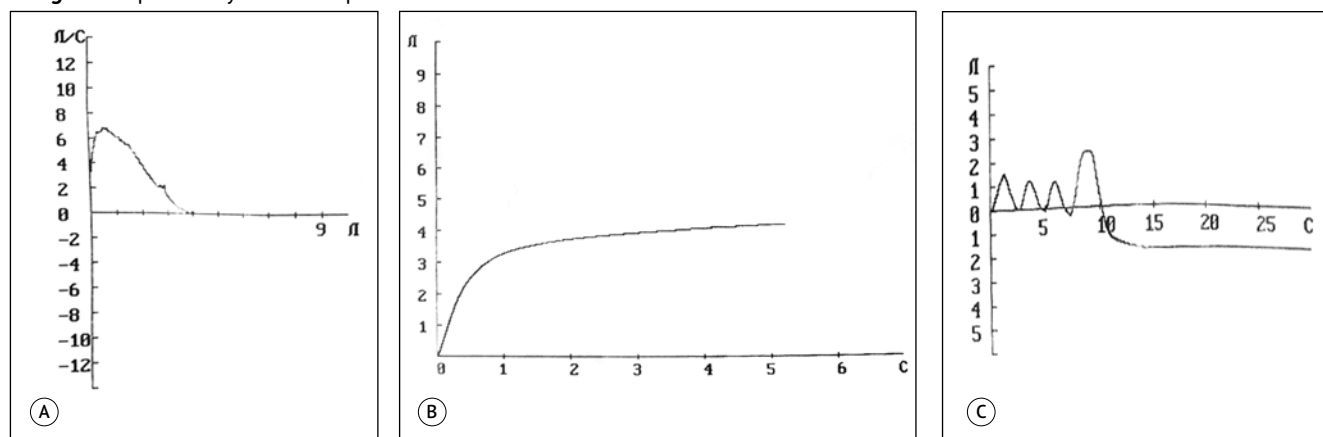
120/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин. Язык розовый, налета нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени при пальпации не выходит из-под реберной дуги, безболезненный, консистенция без патологий. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон, мочевого пузыря не увеличен, мочеточники безболезненны. Предварительный диагноз «Острый бронхит». Для оценки тяжести кашля и эффективности последующего лечения использованы оценочные шкалы тяжести кашля: вопросник BCSS – 9 баллов, лестница Рупин: тяжесть кашля – 8 баллов (очень сильный кашель), качество жизни – 6 баллов (серьезная проблема), балльная оценка кашля: дневное время – 4 балла, ночное время – 4 балла. Диагноз острого бронхита является диагнозом исключения, поэтому пациенту рекомендовано обследование для исключения внебольничной пневмонии, обострения ХОБЛ, бронхиальной астмы. Пациент направлен в лабораторию для сдачи клинического анализа крови, анализа мочи, на рентгенографию и спирометрию.

По данным инструментальных и лабораторных исследований: лейкоциты  $8,5 \times 10^9/\text{л}$ , ускорение СОЭ 20 мм/ч, С-реактивный белок 8 мг/л. В общем анализе мочи патологии не выявлено. 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. По данным физикального обследования, результатам клинического анализа крови и рентгенографии грудной клетки диагноз внебольничной пневмонии был исключен. По данным пульсоксиметрии признаков дыхательной недостаточности нет. Результаты спирометрии: ЖЕЛ 4,10 (N-3,56), ФЖЕЛ 4,10 (N-3,43) ОФВ1 3,19, ОФВ1/ЖЕЛ 76,87 (рис. 3).

Результаты спирометрии позволяют исключить ХОБЛ и бронхиальную астму. Клиническая картина, субфебрильная температура, отсутствие лейкоцитоза, незначительное повышение СОЭ и СРБ соответствуют острому бронхиту вирусной этиологии. Диагноз «Основное заболевание: Острый бронхит неуточненный. Бронхообструктивный синдром, ДН – 0».

● **Рисунок 3.** Результаты спирометрии пациента С.

● **Figure 3.** Spirometry results of patient C.



А – график «поток – объем»; В – график «объем – время»; С – график ЖЕЛ

Лечение сформировано на основе клинических рекомендаций ведения пациентов с острым бронхитом [7]:

- 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 показан прием парацетамола.
- Этиотропное лечение: по данным анамнеза, больной вакцинирован против гриппа, поэтому назначение специфической противовирусной терапии не показано, антибактериальную терапию при неосложненных вирусных бронхитах не применяют.
- Симптоматическое лечение: для купирования интенсивного кашля с трудноотделяемой мокротой рекомендован прием мукоактивного препарата – сиропа Бронхипрет®, обладающего отхаркивающим, противовоспалительным, секретолитическим, бронхолитическим действием. Способ применения и дозы: 5,4 мл 3 раза в день (дневная доза 16,2 мл) внутрь после еды, курс 10 дней. Выдан лист нетрудоспособности, повторный визит назначен через 5 дней.

При повторном визите через 5 дней на фоне проведенного лечения сиропом Бронхипрет® и соблюдении данных врачом рекомендаций состояние пациента значительно улучшилось. Температура нормализовалась, кашель уменьшился, прозрачная мокрота откашливается легко в небольшом количестве, нарушения сна нет. Данные оценочных шкал тяжести кашля: вопросник BCSS – 4 балла, лестница Рупит: тяжесть кашля – 2 балла (небольшой кашель), качество жизни – 4 балла (умеренная проблема). Балльная оценка кашля: дневное время – 3 балла, ночное время – 2 балла. По результатам оценки кашля отмечена выраженная положительная динамика, снижение тяжести кашля в дневное и ночное время, облегчение отделения мокроты, улучшение качества жизни, включая ночной сон.

При осмотре на приеме состояние удовлетворительное, температура тела 36,8 °С. Дыхание при аускультации везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Лист нетрудоспособности закрыт. Даны рекомендации: в течение недели ограничивать физическую нагрузку, избегать переохлаждения, продолжить прием сиропа Бронхипрет® в течение 5 дней по прежней схеме. Рассмотренный клинический случай острого бронхита демонстрирует положительную динамику и излечение острого бронхита без применения антибактериальной терапии, эффективность симптоматической терапии острого продуктивного кашля комбинированным мукоактивным препаратом – сиропом Бронхипрет®.

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПРОДУКТИВНОГО КАШЛЯ

Кашель может оказывать значительное влияние на состояние здоровья, которое оценивается по специальным вопросам. Кашель снижает качество жизни, вызывая дискомфорт, нарушение сна, снижение трудоспособности. Для оценки эффективности лечения рекомендуется регулярно использовать валидизированный инструмент

для оценки тяжести кашля. Изменение оценки кашля по вопроснику BCSS на ≥ 1 балл свидетельствует о значительном улучшении симптомов (табл. 2). Изменение на 0,6 балла расценивается как умеренная эффективность терапии, а изменения на 0,3 балла считаются незначительными. На примере лечения больного с острым бронхитом и выраженным симптомом кашля сиропом Бронхипрет® фиксируется улучшение по вопроснику BCSS на 5 баллов, что свидетельствует об эффективности назначенного лечения.

Лечение кашля имеет свои особенности в зависимости от его характеристик. Кашель с выделением мокроты лечится иначе, чем сухой или минимально продуктивный кашель. Для устранения причин кашля необходимо проведение этиотропного лечения в соответствии с рекомендациями по конкретному заболеванию. Антибиотики не влияют на эффективность лечения острого кашля, т. к. в большинстве случаев причиной является вирусная инфекция. В случае бактериальной этиологии острого бронхита антибиотики обычно также не назначаются, исключением может быть развитие серьезных осложнений [1]. Приведенный клинический случай подтверждает выздоровление пациента с острым бронхитом без назначения антибактериальной терапии.

Симптоматическое лечение кашля разделяют на противокашлевую терапию непродуктивного «сухого кашля» и терапию продуктивного кашля, направленную на улучшение выведения мокроты из дыхательных путей. Выведение мокроты уменьшает раздражение кашлевых рецепторов и, таким образом, облегчает состояние пациента.

Мукоактивные препараты классифицируются в зависимости от механизма их действия и интеграции слизи. Они сгруппированы в четыре различных класса: отхаркивающие средства (вызывают кашель и способствуют выведению мокроты за счет резорбтивного действия, оказывая действие на зольный слой бронхиального секрета), мукокинетики (облегчают выведение мокроты за счет улучшения мукоцилиарного транспорта и механизмов кашля), мукорегуляторы (подавляют механизмы, лежащие в основе гиперсекреции слизи) и муколитики (преимущественно влияют на гелевый слой бронхиального секрета, разжижают мокроту за счет разрушения третичной структуры бронхиального секрета) (рис. 4) [3, 8, 9].

В дополнение к отхаркивающим средствам при обструкции дыхательных путей может потребоваться назначение бронхолитических препаратов. Селективные β<sub>2</sub>-адреномиметики (сальбутамол, фенотерол), кроме бронхолитического действия, увеличивают мукоцилиарный клиренс, повышают секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта. Сальбутамол восстанавливает реснитчатый эпителий [10].

В большинстве случаев при кашле эффективны комбинированные мукоактивные препараты, отвечающие требованиям, которые в своей работе сформулировал профессор С.В. Оковитый: комбинация должна включать не более трех активных ингредиентов, каждый из которых относится к различным фармакологическим группам; каждый активный ингредиент назначается в эффективной

● **Рисунок 4.** Мукоактивные препараты  
● **Figure 4.** Mucoactive drugs



и безопасной дозировке, учитывающей суммирующий или потенцирующий эффекты; выбор препарата зависит от типа и тяжести симптомов [9].

Кроме химических лекарственных препаратов, для лечения кашля эффективно применяются фитотерапевтические препараты. Препараты на основе лекарственных растений столетиями с успехом применялись в народной медицине для лечения кашля и зарекомендовали себя как малотоксичные и эффективные средства. Фитотерапевтические препараты обладают комплексными эффектами, включая как секретолитический, так и противовоспалительный и противовирусный. Разделяют фитопрепараты, содержащие эметины (термопсиса трава), сапонины (истода корневища и корни; алтея и синюхи корневища и корни; солодки корни; первоцвета корень; плюща листья; фиалки трава; подорожника трава), эфирные масла (тимьяна трава; девясила корневища и корни; эвкалипта листья; масло базилика; масло анисовое) (рис. 3). Эффективны комбинированные фитопрепараты: алтея корни + аниса масло + солодки корни + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид; термопсиса трава + аниса масло + солодки корни + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид; первоцвета корни + тимьяна трава (Бронхипрет ТП, Гербион, Бронхикум ТП); плюща листья + тимьяна трава (Бронхипрет сироп); эвкалипта листья + ромашки цветки (Эвкарот) [11].

Существует несколько фитотерапевтических средств с доказанными эффектами, включая препараты из

плюща [12], а также комбинация препаратов плюща и тимьяна [13], травы тимьяна и корня первоцвета.

Одним из наиболее эффективных фитопрепаратов с большой доказательной базой является Бронхипрет® – препарат на основе лекарственных трав, представленный двумя лекарственными формами: Бронхипрет® сироп – жидкие экстракты травы тимьяна и листьев плюща; в форме таблеток (Бронхипрет® ТП) – сухие экстракты травы тимьяна и корня первоцвета.

Экстракты плюща, тимьяна или первоцвета являются многокомпонентными растительными экстрактами, содержащими несколько фитохимических классов с фармакологическим значением в различных количествах: сапонины, тимол, флавоноиды и дикаффеоилхиновые кислоты.

Высушенные экстракты листьев плюща используются для лечения острых и хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей. Высушенный экстракт листьев плюща в основном состоит из сапонинов, флавоноидов и фенольных кислот. Экстракт листьев плюща обладает бронхоспазмолитическим и секретолитическим действием, которое объясняется косвенным  $\beta_2$ -адреномиметическим механизмом действия, опосредованным  $\alpha$ -гедерином через ингибирование интернализации  $\beta_2$ -адренорецепторов. Также описано противовоспалительное и антиоксидантное действие экстракта листьев плюща [14].

Тимьян обыкновенный содержит фенольные соединения, терпеноиды и флавоноиды. Растение обладает антибактериальной, антиоксидантной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, противовирусной и противораковой активностью. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo* с использованием клеточных линий и животных моделей с индуцированными патологическими состояниями, доказали эффективность растения в качестве терапевтического средства [15].

Основными компонентами первоцвета и его корней являются сапонины и фенольные соединения. Исследование J. Seibel et al. эффективности фиксированных комбинаций экстрактов тимьяна, плюща и первоцвета выявило, что Бронхипрет обладает как противовоспалительной, так и слизисторегулирующей активностью. *In vitro* на фоне применения препарата отмечено ингибирование притока полиморфноядерных клеток в легкие, а также увеличение белка муцина 5AC [16, 17].

Кашель потенциально может иметь осложнения, которые в первую очередь зависят от его интенсивности, частоты и продолжительности. Осложнения включают осиплость голоса, нарушения ритма сердца, недержание мочи и др. Кроме физиологических нарушений, кашель может снижать качество жизни, вызывая стресс, обусловленный интенсивностью симптомов кашля, нарушения сна, чувство усталости, чувство неловкости при кашле в публичных местах. В исследовании, проведенном K. Drewitz et al., оценивалось влияние Бронхипрета на качество жизни пациентов с острым кашлем с применением опросника Лестера о кашле (LCQ) и адаптированной для пациента версии шкалы тяжести бронхита (BSS). В исследовании выявлена связь продолжительности лечения с исходной тяжестью симптомов. На фоне лечения по шкале LCQ

отмечалось улучшение показателей в физической, психологической и социальной сферах [18].

P. Kardos et al. оценили эффективность и безопасность пероральных капель тимьяна/плюща (Бронхипрет раствор) для лечения острого кашля у 730 взрослых пациентов. Эффективность оценивалась по шкале тяжести бронхита (BSS), БАШ и опроснику Лестера о кашле (LCQ). Оценивались кашель, мокрота (выработка/отхаркивание мокроты), хрипы, боль в груди при кашле и одышка. Средняя продолжительность лечения составила  $7 \pm 3,6$  дня. На фоне лечения отмечено достоверное снижение интенсивности кашля и улучшение общего самочувствия. Общая эффективность была оценена 93,5% пациентов как «хорошая» или «очень хорошая», при этом более половины всех пациентов (51,1%) сообщили об «очень хорошей» эффективности, эквивалентной полному выздоровлению или по крайней мере заметному улучшению симптомов [19].

В последние годы наблюдается растущий интерес к использованию фитопрепаратов для лечения кашля в педиатрической практике. Исследование, проведенное с участием 60 детей в возрасте от 2 до 12 лет с острой респираторной инфекцией (ОРИ) и острым бронхитом, продемонстрировало эффективность Бронхипрета. Сравнение клинической эффективности Бронхипрета с амброксолом продемонстрировало сопоставимые результаты по эффективности и безопасности. На фоне терапии Бронхипретом выраженность кашля значительно снизилась к 5-му дню, а к 10-му дню лечения у 80% детей кашель был купирован полностью [20]. Эффективность сиропа Бронхипрет

была подтверждена при лечении острого (трахео) бронхита. Улучшение самочувствия детей при приеме сиропа Бронхипрет® было отмечено к 4-му дню от начала приема препарата, а в контрольной группе применения ингаляций физиологического раствора NaCl 0,9% через небулайзер – к 8-му дню. Родителями были отмечены хорошая переносимость сиропа и приятные органолептические свойства [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Острый кашель чаще всего является доброкачественным саморазрешающимся состоянием.
- Интенсивный кашель может приводить к осложнениям и снижать качество жизни.
- Использование валидизированных шкал является наиболее простым, удобным и дешевым методом оценки кашля и эффективности его лечения.
- При продуктивном кашле эффективна мукоактивная терапия: отхаркивающие средства, мукокинетики, муко-регуляторы и муколитики.
- Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтверждают эффективность и безопасность у взрослых и детей применения комбинированных растительных препаратов на основе жидких экстрактов травы тимьяна и листьев плюща, а также сухих экстрактов травы тимьяна и корня первоцвета.



Поступила / Received 29.08.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2025  
Принята в печать / Accepted 09.11.2025

## Список литературы / References

- Parker SM, Smith JA, Birring SS, Chamberlain-Mitchell S, Gruffydd-Jones K, Haines J et al. British Thoracic Society Clinical Statement on chronic cough in adults. *Thorax*. 2023;78(Suppl. 6):s3–s19. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220592>.
- Pratter MR, Brightling CE, Boulet LP, Irwin RS. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl.):225–231S. [https://doi.org/10.1378/chest.129.1\\_suppl.225S](https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.225S).
- Орлова НВ. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):91–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-91-97>.
- Орлова НВ. Complex therapy of acute respiratory diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2019;(15):91–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-91-97>.
- Солдатов ДГ. Диагностические вопросы и шкалы. В: Чучалин АГ (ред.). *Респираторная медицина*. М.: ПульмоМедиа; 2024. С. 375–394. <https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-375-393>.
- Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>.
- Авдеев СН, Невзорова ВА, Кинякин МФ, Куделя ЛМ, Молчанова ОВ, Хелимская ИВ и др. Возможности диагностики обострений хронической обструктивной болезни легких в клинической практике: заключение совета экспертов Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;(4):25–30. <https://doi.org/10.17238/Pmj1609-1175.2017.4.25-30>.
- Avdeev SN, Nevzorova VA, Kinyakin MF, Kudelya LM, Molchanova OV, Khelimskaia IV et al. Possibilities of diagnosing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in clinical practice: conclusion of the Council of Experts of the Far Eastern and Siberian Federal Districts. *Pacific Medical Journal*. 2017;(4):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/Pmj1609-1175.2017.4.25-30>.
- Авдеев СН, Зайцев АА, Лещенко ИВ, Визель АА, Малявин АГ, Синопальников АИ и др. *Острый бронхит у взрослых: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/острый-бронхит-у-взрослых-кр-рф-2024/18487>.
- Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care*. 2007;52(9):1176–1193. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716385>.
- Оковитый СВ, Зайцев АА, Анисимова НА. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020;(10):6–10. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.62.62.001>.
- Okovity SV, Zaitsev AA, Anisimova NA. Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs. *Lechaschi Vrach*. 2020;(10):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.62.62.001>.
- 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>.
- Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;(12):85–91. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
- Zaitsev AA, Okovityi SV. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2014;(12):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
- Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, Bulitta M, Staiger C. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie*. 2016;71(9):504–509. <https://doi.org/10.1691/ph.2016.6712>.
- Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–660. <https://doi.org/10.1055/S-0031-1296767>.
- Greunke C, Hage-Hülsmann A, Sorkalla T, Kessel N, Häberlein F, Häberlein H. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the  $\beta_2$ -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>.
- Pati SM, Ramu R, Shirahatti PS, Shivamallu C, Amachawadi RG. A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacological aspects of *Thymus vulgaris* Linn. *Heliyon*. 2021;7(5):e07054. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07054>.



16. Seibel J, Kryshen K, Pongrácz JE, Lehner MD. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;51:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.04.009>.
17. Seibel J, Pergola C, Werz O, Kryshen K, Wosikowski K, Lehner MD, Haunschild J. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine.* 2015;22(13):1172–1177. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.09.001>.
18. Drewitz KP, Bittner CB, Piontek K, Plach M, Abels C, Apfelbacher CJ. Predictors for change in cough-related quality of life and symptom severity in acute cough: results of an observational pharmacy-based study. *J Thorac Dis.* 2025;17(7):4600–4609. <https://doi.org/10.21037/jtd-2024-1972>.
19. Kardos P, Bittner CB, Seibel J, Abramov-Sommariva D, Birring SS. Effectiveness and tolerability of the thyme/ivy herbal fluid extract BNO 1200 for the treatment of acute cough: an observational pharmacy-based study. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1837–1844. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1960493>.
20. Геппе НА, Колосова НГ, Шаталина СИ, Сазанова ДА. Эффективность фитотерапии при респираторных вирусных инфекциях, сопровождающихся кашлем, у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2023;18(2):45–53. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-2-45-53>.  
Geppe NA, Kolosova NG, Shatalina SI, Sazanova DA. Efficacy of phytotherapy in respiratory viral infections accompanied by cough in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2023;18(2):45–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-2-45-53>.
21. Нисевич ЛЛ, Намазова ЛС, Волков КС, Важнова ИМ, Ботвиньева ВВ, Зубкова ИВ, Филянская ЕГ. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? *Педиатрическая фармакология.* 2008;5(3):64–71. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/859>.  
Nisevich LL, Namazova LS, Volkov KS, Vazhnova IM, Botvinyeva VV, Zubkova IV, Filyanskaya EG. Are antibiotics always necessary for the treatment of prolonged cough in children? *Pediatric Pharmacology.* 2008;5(3):64–71. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/859>.

**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 авторе:

**Орлова Наталья Васильевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии Института материнства и детства, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; SPIN-код: 8775-1299; vrach315@yandex.ru

### Information about the author:

**Natalia V. Orlova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Faculty Therapy of Institution of Higher Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vrach315@yandex.ru

## Возможности N-ацетилцистеина в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких

**Е.В. Болотова**✉, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, [bolotowa\\_e@mail.ru](mailto:bolotowa_e@mail.ru)

**Т.Ю. Фролова**, <https://orcid.org/0009-0005-7711-3817>, [doktor2052@yandex.ru](mailto:doktor2052@yandex.ru)

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

### Резюме

Хроническая гиперсекреция слизи играет важную роль в патогенезе и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Основываясь на имеющихся в настоящее время данных, в современные клинические рекомендации включены муколитические препараты. N-ацетилцистеин (НАС) – эффективный муколитический препарат, снижающий вязкость и эластичность мокроты, улучшающий мукоцилиарный клиренс, обладающий антиоксидантной, противовоспалительной активностью, в т. ч. у пациентов с ХОБЛ. НАС улучшает симптомы и качество жизни пациентов с ХОБЛ, риск и длительность обострений, риск смертности в определенных группах пациентов с ХОБЛ. Прием НАС связан с благоприятным профилем безопасности как при высоких, так и при стандартных дозах. Целью данного клинического наблюдения является оценка эффективности НАС в комплексном лечении пациента с крайне тяжелой ХОБЛ. На основании динамики клинических, инструментальных и лабораторных показателей пациента обосновано назначение муколитика (НАС) в дозе 600 мг/сут. Представленный клинический случай продемонстрировал высокую эффективность N-ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут, назначенного в дополнение к базисной терапии пациенту с крайне тяжелой ХОБЛ с наличием продуктивного кашля с трудно отделяемой мокротой. При добавлении НАС в дозе 600 мг/сут к фиксированной тройной комбинации ДДАБ/ДДАХ/ИГКС пациенту с крайне тяжелой ХОБЛ отмечено уменьшение кашля, улучшение отхождения мокроты, снижение баллов по тесту САТ; нежелательные реакции на фоне приема НАС в дозе 600 мг/сут не зарегистрированы.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, муколитическая терапия, N-ацетилцистеин, эффективность, безопасность

**Для цитирования:** Болотова ЕВ, Фролова ТЮ. Возможности N-ацетилцистеина в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет*. 2025;19(20):174–178. <https://doi.org/10.21518/ms2025-485>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The possibilities of N-acetylcysteine in the complex therapy of chronic obstructive pulmonary disease

**Elena V. Bolotova**✉, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, [bolotowa\\_e@mail.ru](mailto:bolotowa_e@mail.ru)

**Tatyana I. Frolova**, <https://orcid.org/0009-0005-7711-3817>, [doktor2052@yandex.ru](mailto:doktor2052@yandex.ru)

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

### Abstract

Chronic mucus hypersecretion plays an important role in the pathogenesis and progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Based on the currently available data, mucolytic drugs are included in current clinical guidelines. N-acetylcysteine (NAC) is an effective mucolytic drug that reduces the viscosity and elasticity of sputum, improves mucociliary clearance, and has antioxidant and anti-inflammatory activity, including in patients with COPD. NAC improves the symptoms and quality of life of patients with COPD, the risk and duration of COPD exacerbations, and the risk of mortality in certain groups of patients with COPD. Taking NAC is associated with a favorable safety profile at both high and standard doses. The purpose of this clinical observation is to evaluate the effectiveness of NAC in the complex treatment of a patient with extremely severe COPD. Based on the dynamics of the patient's clinical, instrumental and laboratory parameters, the appointment of mucolytic (NAC) at a dose of 600 mg/day is justified. The presented clinical case demonstrated the high efficacy of N-acetylcysteine at a dose of 600 mg/day, prescribed in addition to basic therapy to a patient with extremely severe COPD who has a productive cough with difficult-to-separate sputum. Conclusions: when adding a dose of NAC 600 mg/day to a fixed triple combination LABA/LAMA/ICS in a patient with extremely severe COPD showed a decrease in cough, an improvement in sputum discharge, and a decrease in CAT scores; no adverse reactions were reported while taking NAC at a dose of 600 mg/day.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, mucolytic therapy, N-acetylcysteine, efficacy, safety

**For citation:** Bolotova EV, Frolova TI. The possibilities of N-acetylcysteine in the complex therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):174–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-485>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1]. Ключевым патогенетическим механизмом развития ХОБЛ является окислительный стресс, который в первую очередь вызывается воздействием курения или других факторов внешней среды. Окислительный стресс может привести к воспалению, структурным изменениям и снижению функции легких, а также снижению функции иммунной системы, что делает пациентов с ХОБЛ более восприимчивыми к респираторным инфекциям<sup>1</sup>.

Хроническая гиперсекреция слизи играет важную роль в патогенезе и прогрессировании ХОБЛ, характеризуется избыточной выработкой слизи и снижением мукоцилиарного клиренса, что приводит к образованию слизистых пробок в дыхательных путях, нарушению функции легких, ухудшению качества жизни, повышению риска госпитализации и смертности<sup>2</sup>. Основными компонентами слизистого геля являются MUC5AC и MUC5B, которые значимо влияют на реологию слизи и барьерную функцию дыхательных путей, а MUC5AC особенно чувствителен к раздражителям внешней среды, поэтому ряд исследователей рассматривает его в качестве потенциального биомаркера ХОБЛ [2–5].

Гиперсекреция слизи во время обострений ХОБЛ усугубляет затруднение отхождения мокроты, поддерживает воспаление и обструкцию дыхательных путей, а также усиливает бактериальную адгезию, формируя порочный круг [6]. В связи с этим регуляция вязкоупругих свойств слизи и улучшение отхождения мокроты с помощью муколитиков помогает разорвать этот порочный круг, улучшить исходы заболевания и качество жизни пациентов с ХОБЛ.

В современных международных и отечественных руководствах по лечению ХОБЛ N-ацетилцистеин (NAC) упоминается первым среди муколитиков [1]. В многочисленных исследованиях доказано, что NAC – эффективный муколитический препарат, снижающий вязкость и эластичность мокроты, улучшающий мукоцилиарный клиренс, обладающий антиоксидантной и противовоспалительной активностью, в т. ч. у пациентов с ХОБЛ [7]. Молекулярные механизмы действия NAC связаны с его структурой: он является тиолом, предшественником L-цистеина и содержит функциональную сульфгидрильную группу (–SH), ацетильную группу (–COCH<sub>3</sub>) и аминогруппу (NH<sub>2</sub>) [8]. Основным муколитическим механизмом действия NAC связан с гидролизом дисульфидных связей в муцине, разрушением олигомеров и снижением вязкости муцина, поэтому в настоящее время NAC рассматривается не только как муколитический, но и как мукорегуляторный препарат. NAC снижает

гиперсекрецию слизи непосредственно на уровне бронхов и эпителиальных клеток, подавляя секрецию слизи и предотвращая гиперплазию бокаловидных клеток. Кроме того, NAC может ингибировать экспрессию MUC5AC [9].

Прямое антиоксидантное действие NAC обусловлено свободной тиоловой группой, которая вступает в реакцию с активными формами кислорода. Действуя как предшественник цистеина-субстрата для синтеза глутатиона, NAC усиливает его синтез [8, 10]. Противовоспалительное действие NAC связано с подавлением активности фактора транскрипции NF-κB в клетках респираторного тракта [8] и снижением синтеза провоспалительных цитокинов, таких как IL-8 и TNF-α [11]. Обнаружено, что пероральный прием NAC может регулировать баланс Th17/Treg и уменьшать воспалительные изменения у пациентов с ХОБЛ, что может обосновать применение N-ацетилцистеина при ХОБЛ с иммунологической точки зрения [12].

Антимикробная активность NAC была продемонстрирована в отношении микроорганизмов, участвующих в различных стадиях формирования биопленки [13, 14]. Противoinфекционные свойства и способность NAC модулировать бронхиальный тонус человека также могут влиять на снижение прогрессирования ХОБЛ [15].

NAC могут уменьшить длительность обострения ХОБЛ благодаря антиоксидантному эффекту [16]. Согласно данным метаанализа С. Huang, для обеспечения антиоксидантной активности и снижения риска обострений ХОБЛ требуется высокая доза NAC (≈1200 мг в день) [7]. С клинической точки зрения NAC также эффективен в снижении риска обострения ХОБЛ [17] и риска смертности в определенных группах пациентов с ХОБЛ [2, 9, 18].

Целью демонстрации клинического случая явилась оценка эффективности NAC в комплексном лечении пациента с крайне тяжелой ХОБЛ.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К. 67 лет обратился на прием к врачу-пульмонологу с жалобами на одышку в покое и при минимальных физических нагрузках (самообслуживание), кашель с выделением слизистой, трудно отделяемой мокротой до 60 мл/сут, максимально в утренние часы. Стаж курения 45 пачко/лет. Ухудшение состояния с 2016 г.: стали постепенно нарастать одышка и беспокоить приступообразный кашель. Обратился к пульмонологу по месту жительства в 2021 г. Выполнены спирометрия – ОФВ<sub>1</sub> 25%, КТ ОГК – эмфизема легких. Рекомендован постоянный прием двойной фиксированной комбинации длительно действующего β<sub>2</sub>-адреноагониста (ДДБА) / длительно действующего антихолинергика (ДДАХ): индакатерол/гликопиррония бромид. На фоне проведенного лечения отмечалась положительная клиническая динамика, увеличение ОФВ<sub>1</sub> до 35%. Через 3 года в связи с усилением одышки в течение последних 6 мес., кашля со слизистой, трудно отделяемой мокротой до 60 мл/сут пациент вновь обратился к врачу-пульмонологу. При осмотре: общее состояние средней тяжести, телосложение нормостеническое, ИМТ 21,97 кг/м<sup>2</sup>, температура тела 36,5 °C,

<sup>1</sup> 2025 GOLD Report – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report>.

<sup>2</sup> GOLD report – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD; 2024. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024\\_v1.2-11Jan24\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf).

ЧСС 72 в минуту, АД 150/90 мм рт. ст. Ритм сердца правильный, тоны сердца приглушены. Грудная клетка правильной формы, обе половины участвуют в акте дыхания. Перкуторный звук легочный. Аускультативно дыхание везикулярное, ослабленное; по всем легочным полям выслушиваются сухие свистящие хрипы на высоте выдоха. ЧДД 19 в минуту. SpO<sub>2</sub> (на воздухе) – 86%, на фоне кислородотерапии со скоростью потока 3 л/мин SpO<sub>2</sub> возросла до 95%. Показатели спирометрии: ФЖЕЛ 39% (1,65 л) ОФВ1 20% (0,69 л), ФЖЕЛ/ОФВ1 0,6. Проба с бронхолитиком (400 мкг сальбутамола) отрицательная: прирост ФЖЕЛ на 0,6% (0,004 л), прирост ОФВ1 на 2% (0,014 л). По данным КТ ОГК – эмфизема легких. ЭКГ – синусовый ритм, 75 уд/мин, QT 390 мс; вертикальное положение электрической оси. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ЭхоКС – ФВ > 55%, СДЛА 32 мм рт. ст. Общий анализ крови – без патологии. С-реактивный белок – 0,13 мг/д; IgE – 25 МЕД/мл. Фибробронхоскопия: слизистая бронхов с обеих сторон умеренно отечна, гиперемирована, сосудистый рисунок на всем протяжении смазан; в просвете бронхиального дерева содержится умеренное количество мутного вязкого слизистого секрета. Выраженность одышки по шкале mMRC 4 балла, САТ-тест 32 балла. Установлен диагноз: ХОБЛ, GOLD IV, крайне тяжелое течение, с выраженными клиническими симптомами (mMRC 4 балла, САТ-тест 32 балла), преимущественно эмфизематозный фенотип, риск обострений высокий. ХДН II ст. Назначено лечение: тройная фиксированная комбинация будесонид/гликопиррония бромид/формотерол 5/7/160 мкг по 2 дозы 2 раза в день; ипратропия бромид/фенотерол через небулайзер 1,0 мл; будесонид суспензия через небулайзер 500 мкг 2 раза в день 7–10 дней; дыхательная гимнастика через вибрационный спирометр Acapella.

При контрольном осмотре через 2 нед. пациент продолжал предъявлять жалобы на кашель с выделением слизистой, трудно отходящей мокроты до 60 мл/сут, максимально в утренние часы, mMRC 4 балла, САТ-тест 28 баллов, SpO<sub>2</sub> в покое (на воздухе) – 90%. С учетом недостаточного эффекта от лечения с целью улучшения отхождения мокроты пациенту в дополнение к плановой терапии был назначен N-ацетилцистеин в дозе 600 мг в день.

При повторном осмотре через 2 нед. пациент отметил положительную динамику в виде улучшения отхождения

● **Таблица.** Динамика инструментальных и клинических показателей пациента К.

● **Table.** Changes in clinical and instrumental findings of patient K. over time

Показатель, единицы измерения	1-й визит	2-й визит (через 2 нед.)	3-й визит (через 2 нед.)
Утренний кашель, баллы	10	10	5
Дневной кашель, баллы	9	9	4
Отделение вязкой слизистой мокроты	10	10	4
mMRC, баллы	4	4	3
САТ, баллы	32	28	22

мокроты, уменьшения ее количества до 20–30 мл/сут, уменьшения одышки (mMRC 3 балла), улучшения качества жизни – (САТ-тест 22 балла), увеличения SpO<sub>2</sub> в покое (на воздухе) до 91%. Лечение признано эффективным (*таблица*).

Пациентом отмечена хорошая переносимость НАС, нежелательных побочных явлений не выявлено. Рекомендовано продолжить терапию: будесонид/гликопиррония бромид/формотерол 5/7/160 мкг по 2 дозы 2 раза в день; N-ацетилцистеин в суточной дозе 600 мг, дыхательная гимнастика через вибрационный спирометр Acapella.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай продемонстрировал высокую эффективность N-ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут, назначенного в дополнение к тройной фиксированной комбинации ДДБА/ДДАХ/ИГКС пациенту с крайне тяжелой ХОБЛ с наличием продуктивного кашля с трудно отделяемой мокротой, что соответствует актуальной версии клинических рекомендаций [1].

Результаты нашего клинического наблюдения соответствуют данным, полученным в ряде клинических исследований.

Так, метаанализ 11 публикаций с 775 пациентами, принимавшими НАС, и 789 контрольными пациентами, принимавшими плацебо, продемонстрировал доказательства того, что у пациентов, получавших НАС, наблюдалось значительное улучшение симптомов по сравнению с контрольной группой (ОР = 1,68, 95% ДИ 1,13–2,52,  $p = 0,01$ ). Кроме того, НАС существенно не увеличивал риск побочных эффектов по сравнению с плацебо (ОР = 0,86, 95% ДИ 0,67–1,09,  $p = 0,22$ ) [19].

В исследовании HIACE (120 пациентов с ХОБЛ, средний возраст  $70,8 \pm 0,74$  года, которым назначался НАС в дозе 600 мг 2 раза в день или плацебо) выявлено, что прием высоких доз НАС в течение 1 года значительно улучшил функцию мелких дыхательных путей и снизил частоту обострений у пациентов со стабильной ХОБЛ [20].

В метаанализе E. Papadopolou (24 рандомизированных клинических исследования с участием 2 192 пациентов с обострениями ХОБЛ) продемонстрировано, что муколитики увеличивают уровень успешности лечения (относительный риск 1,37; 95% ДИ 1,08–1,73), а также положительно влияют на общую оценку симптомов (стандартизированная средняя разница 0,86; 95% ДИ 0,63–1,09), наличие кашля при повторном визите (относительный риск 1,93; 95% ДИ 1,15–3,23) и легкость отхождения (относительный риск 2,94; 95% ДИ 1,68–5,12). Кроме того, муколитики снижали риск развития обострений и улучшали качество жизни пациентов, не влияя на выраженность одышки и развитие серьезных нежелательных явлений [21].

В китайском исследовании Q. Qi, направленном на изучение эффективности N-ацетилцистеина в снижении риска обострений у пациентов с бронхоэктазами, показано, что объем суточной мокроты в группе пациентов, принимавших N-ацетилцистеин в дозе 1 200 мг/сут, был значительно меньше по сравнению с контрольной группой



( $p = 0,002$ ). Кроме того, в группе пациентов, принимавших N-ацетилцистеин в течение года, продемонстрировано улучшение качества жизни при отсутствии серьезных нежелательных лекарственных явлений [22].

Недавний метаанализ (20 РКИ и в общей сложности 4 044 пациента), проведенный A. Paré, предоставил новые данные о том, что NAC улучшает симптомы и качество жизни пациентов с ХОБЛ и с ХБ/пред-ХОБЛ в дополнение к профилактике обострений. Так, у пациентов, получавших NAC, наблюдалось значительное снижение частоты обострений по сравнению с плацебо как при ХОБЛ (OR = 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,99), так и при ХБ/пред-ХОБЛ (OR = 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95). Анализ чувствительности в исследованиях продолжительностью более 5 мес. подтвердил общие результаты. Кроме того, у пациентов как с ХБ/пред-ХОБЛ, так и с ХОБЛ, получавших NAC, отмечена значительная вероятность улучшения симптомов и/или качества жизни по сравнению с плацебо [23].

Согласно результатам исследования S.F. Ansari добавление NAC по 600 мг дважды в день (высокая доза) к протоколу лечения пациентов с обострением ХОБЛ благоприятно влияло на результаты лечения. В группе пациентов, получающих NAC, наблюдалось статистически значимое повышение  $PaO_2$  как на третий ( $p = 0,03$ ), так и на седьмой день терапии ( $p = 0,01$ ); снижение  $PaCO_2$  на седьмой день ( $p = 0,007$ ) по сравнению с группой без NAC.

Значительно улучшились клинические показатели, включая хрипы и одышку, а также потребность в назальной кислородной поддержке ( $p < 0,05$ ) [24].

Прием NAC связан с благоприятным профилем безопасности, причем благоприятное воздействие наблюдается у пациентов со стабильной ХОБЛ независимо от применения ингаляционных кортикостероидов [25]. Высокая безопасность N-ацетилцистеина подтверждена в многочисленных исследованиях. Обзор 41 статьи с данными по безопасности NAC, где он использовался в дозах от 600 мг и выше, вплоть до 3000 мг/день перорально, показал, что профиль безопасности NAC был сходным как при высоких, так и при стандартных дозах [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. N-ацетилцистеин – эффективный муколитический препарат, снижающий вязкость и эластичность мокроты, улучшающий мукоцилиарный клиренс, обладающий антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

2. У пациента с крайне тяжелой ХОБЛ при добавлении NAC к фиксированной тройной комбинации ДДАБ/ДДАХ/ИГКС отмечено уменьшение кашля, улучшение отхождения мокроты, снижение баллов по тесту CAT.



Поступила / Received 20.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

## Список литературы / References

1. Авдеев СН, Ардашева ТВ, Белевский АС, Бухтияров ИВ, Демко ИВ, Зайцев АА и др. *Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/603\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/603_3).
2. Diaz AA, Orejas JL, Grumley S, Nath HP, Wang W, Dolliver WR et al. Airway-occluding mucus plugs and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2023;329(21):1832–1839. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2065>.
3. Abrami M, Biasin A, Tescione F, Tierno D, Dapas B, Carbone A et al. Mucus structure, viscoelastic properties, and composition in chronic respiratory diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1933. <https://doi.org/10.3390/ijms25031933>.
4. Ramsey KA, Chen ACH, Radicioni G, Lourie R, Martin M, Broomfield A et al. Airway mucus hyperconcentration in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):661–670. <https://doi.org/10.1164/rccm.201906-1219OC>.
5. Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, Alexis NE, Barr RG, Bleecker ER et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1241–1254. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00079-5).
6. Singanayagam A, Footitt J, Marczyński M, Radicioni G, Cross MT, Finney LJ et al. Airway mucins promote immunopathology in virus-exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2022;132:e120901. <https://doi.org/10.1172/JCI120901>.
7. Huang C, Kuo S, Lin L, Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17:17534666231158563. <https://doi.org/10.1177/17534666231158563>.
8. Tenório MCDS, Graciliano NG, Moura FA, Oliveira ACM, Goulart MOF. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. *Antioxidants*. 2021;10(6):967. <https://doi.org/10.3390/antiox10060967>.
9. Rogliani P, Manzetti GM, Gholamalishahi S, Cazzola M, Calzetta L. Impact of N-Acetylcysteine on Mucus Hypersecretion in the Airways: A Systematic Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:2347–2360. <https://doi.org/10.2147/COPD.S474512>.
10. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res*. 2018;52(7):751–762. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>.
11. Olsson B, Johansson M, Gabrielsson J, Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;34(1):77–82. <https://doi.org/10.1007/BF01061422>.
12. Liu X, Hu Z, Zhou H. N-Acetylcysteine Improves Inflammatory Response in COPD Patients by Regulating Th17/Treg Balance through Hypoxia Inducible Factor-1α Pathway. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6372128. <https://doi.org/10.1155/2021/6372128>.
13. Oliva A, Pallecchi L, Rossolini GM, Travaglino F, Zanatta P. Rationale and evidence for the adjunctive use of N-acetylcysteine in multidrug-resistant infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(9):4316–4325. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202305\\_32342](https://doi.org/10.26355/eurrev_202305_32342).
14. Tieu S, Charchoglyan A, Paulsen L, Wagter-Lesperance LC, Shandilya UK, Bridle BW et al. N-Acetylcysteine and Its Immunomodulatory Properties in Humans and Domesticated Animals. *Antioxidants*. 2023;12(10):1867. <https://doi.org/10.3390/antiox12101867>.
15. Calzetta L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Multifaceted activity of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):693–708. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1495562>.
16. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD: implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1207–1224. <https://doi.org/10.2147/COPD.S51226>.
17. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, Matera MG. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):451–461. <https://doi.org/10.1183/16000617.00002215>.
18. Tian PW, Wen FQ. Clinical significance of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. *J Transl Int Med*. 2015;3(3):89–92. <https://doi.org/10.1515/jtim-2015-0013>.
19. Wei J, Pang CS, Han J, Yan H. Effect of Orally Administered N-Acetylcysteine on Chronic Bronchitis: A Meta-analysis. *Adv Ther*. 2019;36(12):3356–3367. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01111-4>.
20. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HACE study. *Chest*. 2013;144(1):106–118. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2357>.
21. Papadopolou E, Hansel J, Lazar Z, Kostikas K, Tryfon S, Vestbo J, Mathioudakis AG. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive

- pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220141. <https://doi.org/10.1183/16000617.0141-202>.
22. Qi Q, Ailiyaer Y, Liu R, Zhang Y, Li C, Liu M et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2019;20(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1042-x>.
  23. Papi A, Alfano F, Bigoni T, Mancini L, Mawass A, Baraldi F et al. N-acetylcysteine Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis/Pre-COPD: Distinct Meta-analyses. *Arch Bronconeumol.* 2024;60(5):269–278. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.03.010>.
  24. Ansari SF, Memon M, Brohi N, Tahir A. N-acetylcysteine in the Management of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus.* 2019;11(11):e6073. <https://doi.org/10.7759/cureus.6073>.
  25. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Hanania NA, Matera MG. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD.* 2017;14(5):552–563. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1347918>.
  26. Calverley P, Rogliani P, Papi A. Safety of N-Acetylcysteine at High Doses in Chronic Respiratory Diseases: A Review. *Drug Saf.* 2021;44(3):273–290. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01026-y>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Болотова**  
 Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Болотова**  
 Написание текста – **Е.В. Болотова**  
 Сбор материала – **Т.И. Фролова**  
 Обзор литературы – **Е.В. Болотова**  
 Анализ материала – **Е.В. Болотова, Т.И. Фролова**  
 Редактирование – **Е.В. Болотова**

### Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Bolotova**  
 Study concept and design – **Elena V. Bolotova**  
 Text development – **Elena V. Bolotova**  
 Collection and processing of material – **Tatyana I. Frolova**  
 Literature review – **Elena V. Bolotova**  
 Material analysis – **Elena V. Bolotova, Tatyana I. Frolova**  
 Editing – **Elena V. Bolotova**

### Информация об авторах:

**Болотова Елена Валентиновна**, д.м.н., профессор кафедры терапии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; Author ID: 277732; [bolotowa\\_e@mail.ru](mailto:bolotowa_e@mail.ru)  
**Фролова Татьяна Ивановна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; Author ID: 1221261; [doktor2052@yandex.ru](mailto:doktor2052@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Elena V. Bolotova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; [bolotowa\\_e@mail.ru](mailto:bolotowa_e@mail.ru)  
**Tatyana I. Frolova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Faculty Therapy Department, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; [doktor2052@yandex.ru](mailto:doktor2052@yandex.ru)

# Ниволумаб-индуцированная саркоидная реакция или саркоидоз?

Г.Б. Абдуллаева<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>, [abullaeva\\_g\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru)

М.В. Кожевникова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>, [kozhevnikova\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru)

Г.Е. Баймаканова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>, [gulsara.bai@mail.ru](mailto:gulsara.bai@mail.ru)

Е.В. Фоминых<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0288-7656>, [fominykh\\_e\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:fominykh_e_v@staff.sechenov.ru)

Ю.Н. Беленков<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>, [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

## Резюме

Саркоидные реакции (СР), ассоциированные с применением иммунотерапии, относятся к редким нежелательным явлениям. Первый случай СР, связанной с использованием ингибиторов контрольных точек, был описан в 2008 г. у пациентки с меланомой, получавшей терапию ипилимумабом. Наиболее часто в процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт, реже – лимфатические узлы средостения и легкие, крайне редко – щитовидная железа и кожа. Подобные изменения представляют значительные диагностические трудности, т. к. без морфологической верификации невозможно дифференцировать СР от прогрессии онкологического заболевания. Более того, СР может развиваться параллельно с прогрессированием основной патологии, что еще больше осложняет диагностику. В представленном клиническом случае у пациента с прогрессирующей меланомой через 10 мес. после начала иммунотерапии развились лимфаденопатия средостения и поражение легких с выраженной респираторной симптоматикой. Для верификации диагноза выполнены трансбронхиальная биопсия лимфатического узла и криобиопсия легочной ткани. Гистологическое исследование выявило эпителиоидноклеточные гранулемы, что подтвердило диагноз СР и позволило начать патогенетическую терапию метилпреднизолоном. Однако в нашем случае наблюдались два рецидива саркоидоза – через 6 мес. и через год после прекращения иммунной терапии на фоне отмены стероидного лечения, что может свидетельствовать об исходной индукции саркоидоза иммунной терапией с дальнейшей хронизацией процесса. Таким образом, с учетом возрастающей роли иммунотерапии в онкологии знание о потенциальном развитии разнообразных иммунопатологических реакций имеет важное значение для определения стратегии лечения. Представленный клинический случай подчеркивает важность информирования клиницистов о возможности развития подобных осложнений на фоне иммунотерапии.

**Ключевые слова:** саркоидоз, ингибиторы контрольных точек, ипилимумаб, ниволумаб, меланома, саркоидоподобные реакции

**Для цитирования:** Абдуллаева ГБ, Кожевникова МВ, Баймаканова ГЕ, Фоминых ЕВ, Беленков ЮН. Ниволумаб-индуцированная саркоидная реакция или саркоидоз? *Медицинский совет*. 2025;19(20):179–186. <https://doi.org/10.21518/ms2025-499>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Nivolumab-induced sarcoid-like reaction or sarcoidosis?

Gulnora B. Abdullaeva<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>, [abullaeva\\_g\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru)

Maria V. Kozhevnikova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>, [kozhevnikova\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru)

Gulsara E. Baimakanova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>, [gulsara.bai@mail.ru](mailto:gulsara.bai@mail.ru)

Ekaterina V. Fominykh<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0288-7656>, [fominykh\\_e\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:fominykh_e_v@staff.sechenov.ru)

Yuri N. Belenkov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>, [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

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

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

## Abstract

Sarcoid-like reactions associated with the immunotherapy are rare adverse events. The first case of a sarcoid-like reaction related to the use of checkpoint inhibitors was described in 2008 in a patient with melanoma receiving ipilimumab therapy. The gastrointestinal tract is most frequently affected, with less frequent involvement of mediastinal lymph nodes and the lungs, and very rarely the thyroid gland. These changes present significant diagnostic challenges, as it is impossible to differentiate a sarcoid reaction from the progression of the underlying oncological disease without morphological verification. Moreover, a sarcoid reaction can develop in parallel with the progression of the primary disease, further complicating the diagnosis. In the presented case, a patient with progressive melanoma developed mediastinal lymphadenopathy and lung involvement with severe respiratory symptoms 10 months after initiating immunotherapy. To confirm the diagnosis, transbronchial lymph node biopsy and cryobiopsy of lung tissue were performed. Histological examination revealed epithelioid cell granulomas, confirming the diagnosis of a sarcoid-like reaction and enabling the initiation of pathogenetic therapy with methylprednisolone. However,

in our case, there were two relapses of sarcoidosis 6 months and a year after discontinuation of immune therapy against the background of discontinuation of steroid treatment, which may indicate the initial induction of sarcoidosis by immune therapy with further chronization of the process. Thus, given the increasing role of immunotherapy in oncology, knowledge about the potential development of various immunopathological reactions is important for determining treatment strategies. This clinical case highlights the importance of raising awareness among clinicians about the possibility of such complications during immunotherapy.

**Keywords:** sarcoidosis, immune checkpoint inhibitors, ipilimumab, nivolumab, melanoma, sarcoid-like reactions

**For citation:** Abdullaeva GB, Kozhevnikova MV, Baimakanova GE, Fominykh EV, Belenkov YuN. Nivolumab-induced sarcoid-like reaction or sarcoidosis? *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):179–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-499>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Саркоидная реакция (СР) – термин, используемый для описания локализованного гранулематозного воспаления, обнаруживаемого в различных органах и тканях в ответ на экзогенные факторы различного происхождения, при применении интерферонов, а также перифокально (при злокачественных опухолях, паразитарных инвазиях) [1].

Появление иммунотерапии стало революционным шагом в лечении онкологических заболеваний, обеспечивая более высокий профиль безопасности и эффективность по сравнению со стандартными химиотерапевтическими схемами. Тем не менее она может вызывать так называемые иммунозависимые побочные эффекты, которые особенно выражены у пациентов, получающих комбинированную терапию ипилимумабом и ниволумабом.

Первый случай СР, ассоциированной с применением ингибиторов контрольных точек, был зарегистрирован в 2008 г. у пациентки со злокачественной меланомой, получавшей терапию ипилимумабом [2]. Чаще всего поражаются желудочно-кишечный тракт, печень, железы внутренней секреции и кожа. СР является редким и в то же время значимым состоянием, которое может существенно затруднить диагностику и лечение пациентов, т. к. способно имитировать признаки прогрессирования заболевания, что представляет собой существенную диагностическую проблему.

В данном сообщении мы представляем случай СР, возникшей на фоне лечения ингибитором программируемой смерти-1 (PDL-1) ниволумабом в сочетании с цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном-4 (CTLA-4) ипилимумабом у пациента с прогрессированием злокачественной меланомы. Это обстоятельство значительно осложняет интерпретацию клинического состояния пациента и дифференциацию между прогрессией заболевания и СР как потенциальным побочным эффектом иммунотерапии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

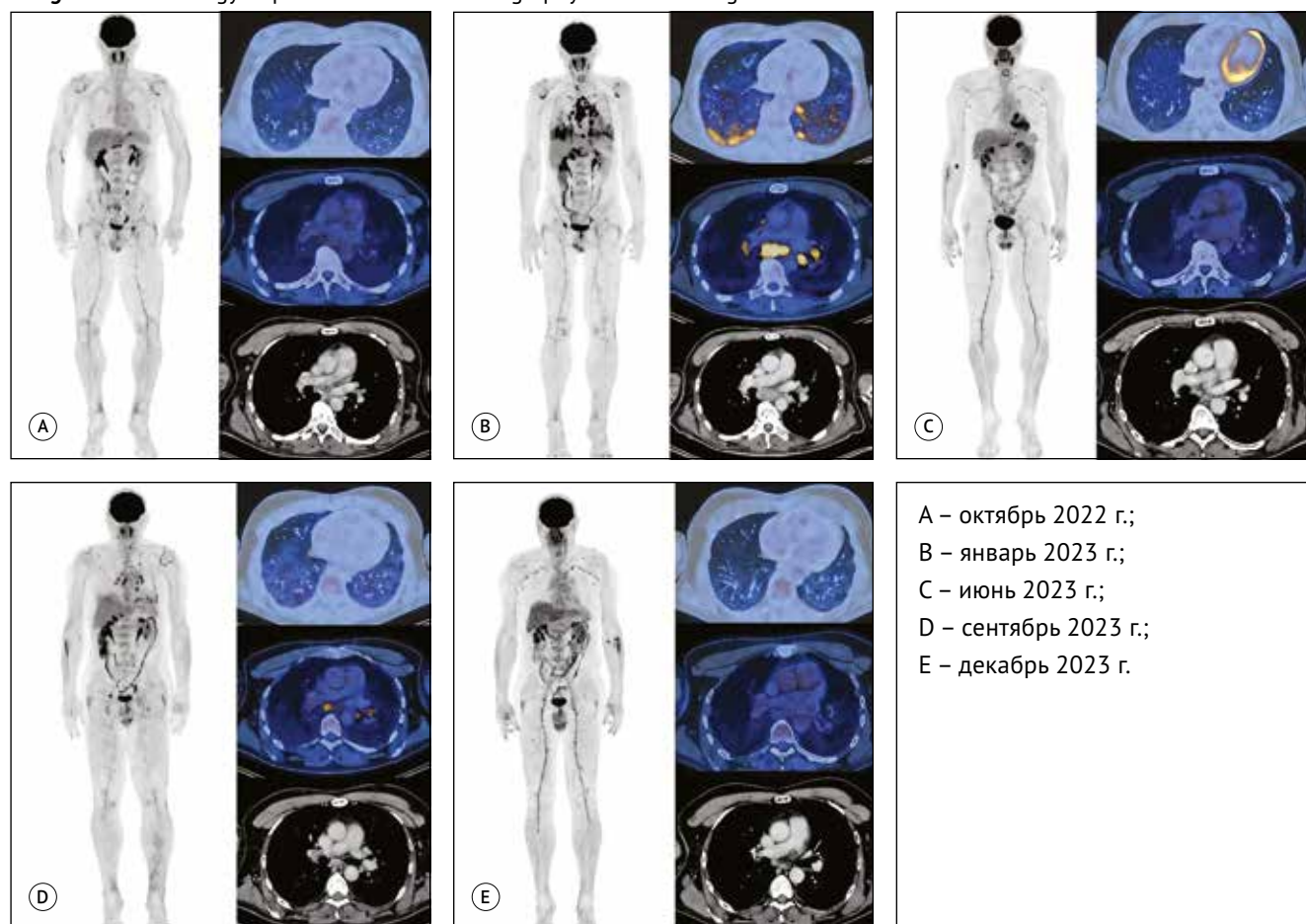
Пациент Ш., 1970 г. р., обратился к пульмонологу в феврале 2023 г. с жалобами на одышку при ходьбе, малопродуктивный кашель, артралгии в крупных суставах, быструю утомляемость и общую слабость, миалгии, снижение массы тела. Из анамнеза известно, что в 2016 г. у пациента была диагностирована меланома поясничной области (T4bN0M0 IIc); проведено хирургическое

иссечение. В течение 2 лет пациент получал терапию интерфероном. Регулярные онкологические осмотры проводились следующим образом: в первый год после операции – каждые 3 мес., затем – каждые 6 мес. В конце 2021 г. был зафиксирован рецидив заболевания с поражением паховых, подвздошных лимфоузлов и мягких тканей левой подвздошной области. Выполнена подвздошно-пахово-бедренная лимфаденэктомия по Дюкену, после которой в феврале 2022 г. была инициирована иммунотерапия ипилимумабом и ниволумабом. С апреля 2022 г. была продолжена монотерапия ниволумабом с периодичностью один раз в две недели (последнее введение было 21 января 2023 г.). При контрольном обследовании в октябре 2022 г. по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) признаков прогрессирования процесса не выявлено (рис. 1А).

В конце декабря 2022 г. у пациента появились гриппоподобные симптомы и малопродуктивный кашель; ПЦР-тест на SARS-CoV-2 оказался отрицательным. Состояние было интерпретировано как острое респираторное вирусное заболевание. После симптоматической терапии температура нормализовалась, однако респираторные симптомы усугубились, появилась одышка при ходьбе, отмечались быстрая утомляемость, артралгии в крупных суставах, миалгии и плотная пастозность голеней, а также снижение массы тела на 4 кг. 28 января 2023 г. выполнена ПЭТ-КТ, при которой выявлена лимфаденопатия средостения до 23 мм с гиперфиксацией радиофармпрепарата (РФП) (SUVmax 11,41), а также наличие зон «матового стекла» с повышенным накоплением РФП (рис. 1Б). Также отмечена внутрибрюшная лимфаденопатия до 17 мм с повышенной метаболической активностью (SUVmax 13,99). В левой паховой области сохранялась зона уплотнения мягких тканей с отеком клетчатки, интерпретируемая как постоперационные изменения. Наружные подвздошные лимфоузлы с обеих сторон и паховые лимфоузлы справа имели низкую метаболическую активность (SUVmax 1,23–1,48). Также отмечалось избирательное появление повышенного метаболизма в суставах. 9 февраля 2023 г. пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение Университетской клинической больницы №1. Из анамнеза известно, что пациент никогда не курил и не имел профессиональных вредностей. Отмечаласьотягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям: у матери – базально-клеточный рак кожи, у отца – рак желудка.



● **Рисунок 1.** Хронология позитронно-эмиссионной томографии: обзорные снимки и аксиальные срезы  
 ● **Figure 1.** Chronology of positron emission tomography: overview images and axial sections



При физикальном осмотре: нормостенического телосложения (индекс массы тела – 21 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы и видимые слизистые бледной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Отмечалась плотная пастозность голеней, болезненная при пальпации. Варикозное расширение вен левой нижней конечности. Костно-мышечная система без видимой патологии. Грудная клетка нормостеническая, симметрично участвовавшая в акте дыхания. Перкуторный звук – легочный. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. SpO<sub>2</sub> – 96% на атмосферном воздухе в покое. Аускультативно: над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ритмичные, звучные, шумы не выявлены. Частота сердечных сокращений составляла 92 удара в минуту, артериальное давление – 120/70 мм рт. ст. Живот обычной конфигурации, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень определялась у края реберной дуги, край ровный. Селезенка не пальпировалась. Дизурических явлений не было. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Лабораторные исследования показали признаки воспалительного синдрома, умеренную гипохромную анемию, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилию и повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), при этом уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормы (*таблица*). При компьютерной

томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в обоих легких, преимущественно субплеврально, более выражено в базальных отделах, определялось утолщение внутридолькового и междолькового интерстиция, а также множественные мелкие плотные очаги (до 2 мм). В базальных отделах участки повышения плотности по типу «матового стекла». Стенки бронхов утолщены. Увеличение всех групп лимфоузлов средостения от 15 до 20 мм. Жидкости в плевральных полостях не было (*рис. 2A*). При комплексном исследовании функции внешнего дыхания отмечались легкие рестриктивные нарушения: общая емкость легких – 76% от должного, снижение жизненной емкости легких – 68% от должного, форсированная жизненная емкость легких – 76% от должного. Бронхиальное сопротивление не нарушено. Снижение диффузионной способности легких легкой степени (DLco cor = 65%, DLco/VA = 76%). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявило признаков лимфаденопатии и гепатоспленомегалии. При проведении 6-минутного шагового теста пациент прошел 366 м, десатурации не отмечено (97%). Одышка по шкале mMRC составляла 2 балла, по шкале Borg в начале теста – 2 балла, в конце – 3 балла. Таким образом, по результатам обследования было высказано предположение о ниволумаб-индуцированном саркоидоподобном поражении легких, лимфоузлов средостения и брюшной полости, однако наличие злокачественной меланомы

в анамнезе требовало исключения метастатического поражения. С целью морфологической верификации диагноза были выполнены криобиопсия легочной ткани и пункционная трансбронхиальная биопсия лимфоузла средостения на базе Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова. Гистологическое исследование образцов легочной ткани продемонстрировало наличие конгломератов эпителиоидноклеточных гранул с небольшим числом гигантских многоядерных клеток и фокусами грануляционной ткани по периферии. В отдельных гранулах отмечались очаги фибриноидного некроза в центральной части. Во фрагментах лимфоидной ткани определялись эпителиоидноклеточные гранулы с единичными гигантскими многоядерными клетками. Таким образом, метастатическое поражение было исключено. Гистологическая картина соответствовала саркоидному поражению. Был сформулирован диагноз: лекарственное поражение легких – ниволумаб-индуцированная СР с поражением легких, лимфоузлов средостения и брюшной полости, морфологически подтвержденная. Вентиляционные нарушения по рестриктивному типу легкой степени. Меланома кожи поясничной области слева T4bN0M1, стадия IIc; широкое иссечение кожи, иммунотерапия в 2016–2017 гг. Прогрессирование: метастазы в паховые, подвздошные лимфоузлы слева. Хирургическое лечение: подвздошно-пахово-бедренная лимфаденэктомия в 2021 г. Иммунотерапия: комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом с февраля по апрель 2022 г., с апреля 2022 г. – монотерапия ниволумабом. В марте 2023 г. была инициирована глюкокортикоидная терапия метилпреднизолоном по схеме: 32 мг в сутки с последующим постепенным снижением дозы до 16 мг. На фоне терапии отмечалось улучшение состояния: регресс кашля и одышки, исчезновение артралгий и пастозности голеней, а также повышение толерантности к физическим нагрузкам. Контрольная ПЭТ-КТ в июне 2023 г. (рис. 1С) не выявила очагов патологического гиперметаболизма в грудной и брюшной полостях, нормализовались размеры лимфоузлов средостения (9 мм, SUVmax 2,51) и брюшной полости (12 мм, SUVmax 2,2). Уменьшились зоны «матового стекла» в легких. В левой паховой области сохранялся участок уплотнения послеоперационного характера, однако уровень РФП снизился (SUVmax 2,57). Наблюдалось уменьшение размеров наружных паховых лимфоузлов с умеренно повышенным накоплением (SUVmax 1,06–1,22). В контрольных анализах крови патологических отклонений не выявлено (таблица). Рекомендовано дальнейшее снижение дозы метилпреднизолона до полной отмены в течение 2 мес. Однако в сентябре 2023 г., спустя 3 нед. после прекращения приема метилпреднизолона, пациент сообщил о появлении артралгий, отечности голеностопных суставов, общей слабости, сухого кашля и умеренной одышки. ПЭТ-КТ выявила отрицательную динамику: множественные лимфатические узлы в средостении до 14 мм с повышенным метаболизмом (SUVmax 5,02), тяжистые уплотнения с диффузно-очаговым накоплением РФП (SUVmax 4,13), а также единичные гиперметаболические лимфатические узлы в воротах печени (до 14 мм) и паховых областях (рис. 1D). Также были

отмечены лабораторные маркеры саркоидного воспаления, включая гиперкальциемию и повышение активности АПФ (таблица). В связи с этим было принято решение о возобновлении стероидной терапии в малых дозах (метилпреднизолон 8 мг). При контрольной ПЭТ-КТ от 23 декабря 2023 г. данных, свидетельствующих о наличии очагов патологической метаболической активности, характерной для 18F-FDG-позитивного неопластического процесса, не выявлено: уменьшились размеры и уровень метаболической активности внутригрудных, внутрибрюшных лимфоузлов, отмечен регресс патологических изменений в легких, уменьшение размеров наружных подвздошных лимфоузлов (рис. 1E). Самочувствие пациента оставалось удовлетворительным. Согласно данным ПЭТ-КТ от апреля 2024 г., признаков прогрессирования основного заболевания не было. Изменений в паренхиме легких не фиксировалось, размеры лимфоузлов средостения оставались в пределах нормы. Рекомендовано постепенное снижение дозы метилпреднизолона до полной отмены в течение 2 мес. Однако в конце мая 2024 г., спустя 2 нед. после отмены препарата, пациент отметил появление отеков голеней, больше слева. По данным ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей проходимость глубоких и поверхностных вен не была нарушена, отмечалось варикозное расширение вен левой нижней конечности. Рекомендован прием венотоников и ношение компрессионного трикотажа. Однако плотные отеки сохранялись, появились артралгии в крупных суставах, общая слабость, ночная потливость, одышка при подъеме на 2-й этаж, сухой кашель. В июне 2024 г. пациент госпитализирован в отделение пульмонологии. При обследовании лабораторно отмечается ускорение СОЭ, умеренное повышение уровня АПФ и С-реактивного белка (СРБ) (таблица). По данным КТ ОГК в обоих легких отмечалось утолщение внутривисцерального и междолькового интерстиция в верхушках и базальных отделах; количественное увеличение лимфоузлов средостения размером 9–11 мм, правый трахеобронхиальный – 23 × 10 мм с жировым центром (рис. 2B). Состояние расценивалось как рецидив саркоидоза. Была возобновлена глюкокортикоидная терапия метилпреднизолоном 8 мг. На фоне терапии отмечался регресс указанной симптоматики и нормализация лабораторных показателей в течение 3 нед. Было рекомендовано продолжить прием стероидной терапии на протяжении 6 мес. с последующим снижением дозы до 4 мг.

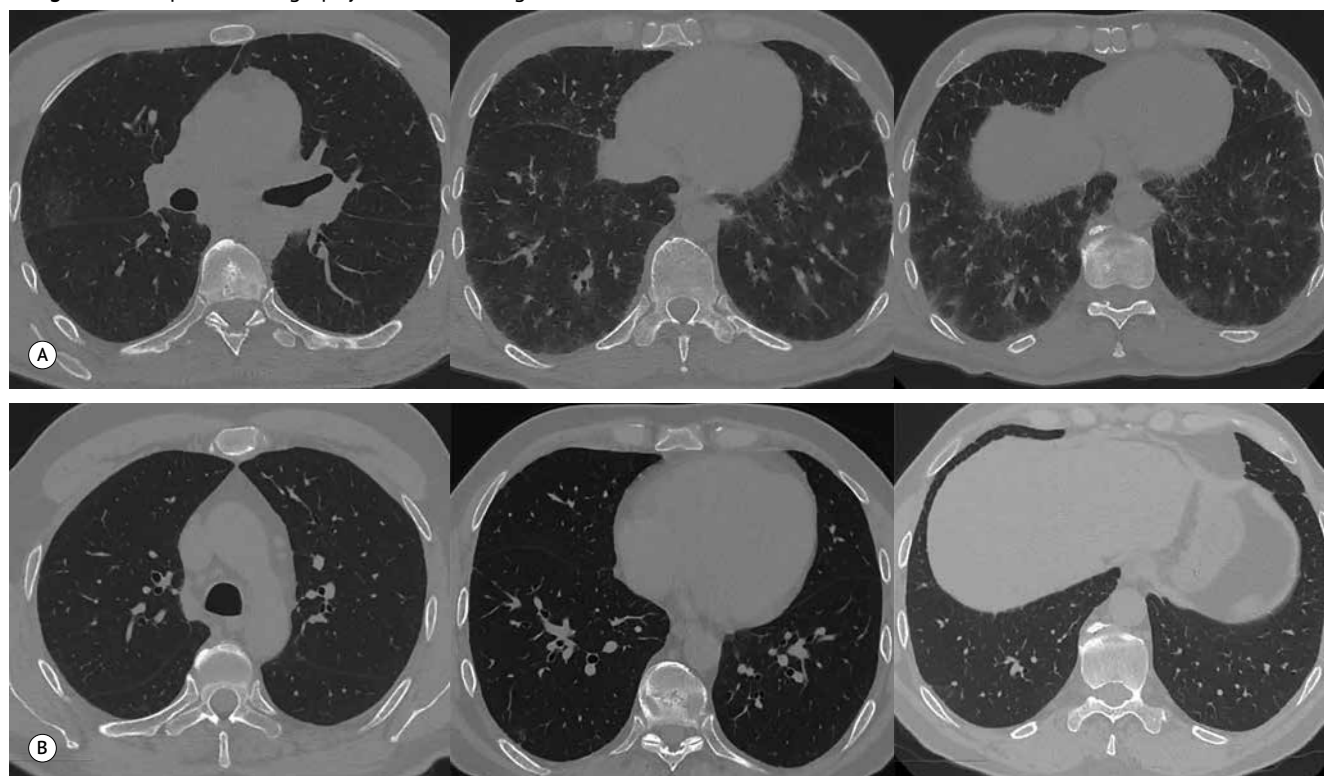
Таким образом, учитывая длительное течение заболевания и рецидивирующий характер его клинических проявлений после отмены иммунотерапии, можно заключить, что процесс соответствует хронической форме саркоидоза, что потребовало пересмотра исходного диагноза. Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: ниволумаб-индуцированный саркоидоз легких, медиастинальных и внутрибрюшных лимфатических узлов, морфологически подтвержденный, с системными проявлениями, хронического течения. Для контроля заболевания было принято решение о продолжении поддерживающей терапии метилпреднизолоном в дозе 4 мг. На фоне проводимого лечения состояние пациента

- **Таблица.** Динамика лабораторных показателей за весь период наблюдения
- **Table.** Dynamics of laboratory parameters over the entire observation period

Показатели	02.2023	04.2023	06.2023	09.2023	11.2023	03.2024	06.2024	09.2024
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	9,0	16,6	10,8	5,51		7,6	5,6	6,2
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$ (1,5–7)	4,35	10,8	5,9	2,4	4,9	3,5	2,4	3,1
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ (1–3,7)	3,08	4,2	4,0	2,3	4,3	3,3	2,3	3,8
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$ (0–4)	0,87	0	0	0,28	0,16	0,21	0,21	0,28
Гемоглобин, г/л (132–180)	115	135	147	134	148	147	137	141
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ (150–450)	380	402	279	333	254	260	295	300
СОЭ, мм/ч (2–20)	40	3	13	25	5	18	28	8
Фибриноген, г/л (1,8–4,0)	5,2	3,75	2,8	4,6	3,7	3,1	3,5	3,2
СРБ, мг/л (0–5)	47	6	1,7	7,6	1,2	2,3	13,2	4,0
Общий белок, г/л (66–83)	64	78	70	64	72	67	68	70
$\text{Ca}^{2+}$ сыворотки крови, ммоль/л (2,15–2,55)	2,23	2,41	2,44	2,39	2,46	2,12	2,31	2,43
Экскреция $\text{Ca}^{2+}$ в суточной моче (2,5–7,5)	9,4	6,3	–	7,9	–	–	7,2	5,6
АПФ сыворотки крови, Ед (20–70)	130	55	24	125	51	35	78	20
Мочевая кислота, ммоль/л (208–428)	431	301	285	440	299	338	407	207
Лактатдегидрогеназа, Ед/л (<248)	201	189	173	230	202	196	194	181
IgA сыворотки крови, г/л (0,7–4,0)	1,96	–	2,3	–	2,1		2,0	
IgM сыворотки крови, г/л (0,4–2,3)	0,8	–	1,2	–	1,1		0,84	
IgG сыворотки крови, г/л (7–16)	14,7	–	13,9	–	12,9		11,0	

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок;  $\text{Ca}^{2+}$  – кальций; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; IgA – иммуноглобулин А; IgM – иммуноглобулин М; IgG – иммуноглобулин G.

- **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов грудной клетки: аксиальные срезы
- **Figure 2.** Computed tomography of the chest organs: axial sections



А – февраль 2023 г.; В – июнь 2024 г.



оставалось стабильным, а последующие исследования ПЭТ-КТ от 2 сентября и 23 декабря 2024 г. не выявили признаков прогрессирования патологического процесса. Данный случай подчеркивает важность длительного мониторинга, индивидуального подхода к лечению и своевременной корректировки терапевтической стратегии у пациентов с саркоидозом, ассоциированным с применением иммунотерапии, для достижения стойкой клинической ремиссии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

СР, индуцированная медикаментозной терапией, представляет собой мультисистемную гранулематозную реакцию, развивающуюся после или во время применения лекарственных средств. Симптомы и признаки данного состояния улучшаются или исчезают в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата. Список лекарственных препаратов, способных вызывать саркоидоз, значительно расширился за последние десятилетия. Наиболее распространенные препараты, вызывающие гранулематозные реакции, включают антиретровирусные средства, интерфероны, антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и ингибиторы иммунных контрольных точек. В обзоре F. Cohen Aubart et al. были исследованы случаи лекарственно-индуцированного саркоидоза, собранные из базы данных фармаконадзора (VigiBase) Всемирной организации здравоохранения. В окончательный анализ вошло 110 отчетов о 2 425 нежелательных реакциях на лекарства. Наиболее часто регистрируемыми препаратами, приводившими к нежелательным реакциям в виде СР, были антагонисты ФНО- $\alpha$ , препараты интерферонов и пегилированных интерферонов, а также ингибиторы иммунных контрольных точек. Менее часто саркоидоз вызывали такие биологические препараты, как ритуксимаб, омализумаб, устекинумаб и секукинумаб, а также ингибиторы BRAF (дабрафениб и вемурафениб) и MEK (траметиниб и кобиметиниб). Дополнительно сообщалось о случаях лекарственно-индуцированного саркоидоза на фоне применения ЛАГ-специфических препаратов, таких как амбризентан, бозентан, трепростинил, мацитентан. В результате был составлен список из 55 потенциальных индукторов саркоидоза [3].

Патогенез СР, вызванных лекарственными препаратами, в значительной степени остается неизвестным: неясно, действует ли препарат как триггер у пациентов с генетической предрасположенностью или вызывает гранулематозную реакцию, отличную от саркоидоза. Клинические проявления СР, вызванных лекарственными препаратами, обычно схожи с традиционными проявлениями саркоидоза, включая лимфаденопатию, поражения кожи, увеит, гиперкальцемию и повышенный уровень АПФ. Отличительной чертой СР, вызванных лекарственными препаратами, является их разрешение после прекращения приема препарата, с возможностью рецидива при повторном применении.

Меланома имеет более высокую частоту СР по сравнению с другими злокачественными новообразованиями.

Z. Apalla et al. [4] сообщили, что 81,3% СР были зарегистрированы у пациентов с меланомой. Это может быть связано с высокими уровнями циркулирующих Т-хелперов 17-го типа (Th17) и интерлейкина-17 (IL-17) у пациентов с меланомой до начала иммунотерапии, что, в свою очередь, может увеличить риск развития лекарственно-индуцированного саркоидоза [5, 6]. Предполагаемая патогенетическая основа лекарственно-ассоциированной СР, по-видимому, аналогична классическому саркоидозу. Системное воспаление, возникающее вследствие высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-2, IL-12, IL-18 и ФНО- $\alpha$ , может привести к активации и агрегации макрофагов и образованию гранулем. В процессе формирования гранулем макрофаги дополнительно рекрутируют клетки Th17, что приводит к секреции IL-17, который способствует созреванию образующихся гранулем [7, 8]. Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген (CTLA-4) и белок программируемой клеточной смерти (PD-1) играют ключевую роль в регуляции адаптивного иммунного ответа на опухолевые антигены. Регуляторные эффекты CTLA-4 в основном подавляют активацию CD4<sup>+</sup> Т-хелперов, одновременно стимулируя при этом регуляторные Т-клетки (Treg) [9, 10], что ведет к противоопухолевому иммуносупрессивному эффекту. Таким образом, стратегии, направленные на блокирование CTLA-4, становятся многообещающими подходами к усилению противоопухолевого иммунитета. Лекарственные препараты, подобные ипилимумабу, который действует через блокаду CTLA-4, способствуют активации клеток Th17 и секреции IL-17 и провоспалительных цитокинов IL-6 и ФНО- $\alpha$  [11]. Путь PD1/PD-L1 аналогичным образом участвует в регуляции баланса между регуляторными клетками и клетками Th17, и его ингибирование приводит к гиперактивности клеток Th17 и гиперсекреции IL-17 [12].

В настоящее время отсутствуют точные эпидемиологические данные о распространенности СР у данной категории пациентов. Наблюдаемая распространенность СР является весьма разнообразной. В исследовании, проведенном S.H. Tirumani et al., освещены иммунологические проявления при визуализации у пациентов с распространенной меланомой, которые получали терапию ипилимумабом. В исследование было включено 147 пациентов, которым было выполнено первичное и как минимум одно последующее исследование КТ грудной клетки, брюшной полости или таза, а также ПЭТ-КТ в процессе лечения. У 46 из 147 пациентов (31%) были зарегистрированы нежелательные реакции, выявленные по результатам рентгенологического исследования. В 76% случаев (35 из 46) интервал между началом терапии и появлением нежелательных явлений составил менее 3 мес. Наиболее часто наблюдался колит (19%), за которым следовали саркоидоподобная лимфаденопатия (5%) и пневмонит (5%). Гепатит (2%), тиреоидит (1,7%) и панкреатит (0,7%) имели меньшую частоту. У 89% пациентов, прошедших последующее обследование в среднем через 2,3 мес. после выявления нежелательных эффектов, отмечалось разрешение нежелательных явлений [13].



Группой ученых из академического онкологического центра Gustave Roussy во Франции в период с апреля 2016 г. по июнь 2020 г. было обследовано 434 пациента с иммунологическими побочными эффектами в рамках исследования ImmuTOX. В данной когорте у 28 (6%) пациентов были выявлены СР, в то время как у оставшихся 406 наблюдались другие иммунологические реакции. Из пациентов с СР у 46,4% состояние протекало бессимптомно (только рентгенологические изменения); в остальных случаях наиболее частыми симптомами оказались одышка (28,6%) и кашель (17,8%). КТ показала внутригрудную лимфаденопатию у 92,9% пациентов, а у 14 (50%) обнаружено поражение легочной паренхимы. По сравнению с контрольной группой у пациентов с саркоидозом чаще выявляли меланому (75% против 21,9%) и чаще применяли комбинированную терапию CTLA-4 + PD-1 (46,4% против 12,6% пациентов). В группе с саркоидозом наблюдалась более высокая общая выживаемость [14].

В исследовании, проведенном I. Eljilany et al., изучалась частота СР у пациентов с высоким риском меланомы, получавших адъювантную терапию в виде блокаторов CTLA-4 (ипилиумаба) или PD-1 (пембролизумаба и ниволумаба), в рамках двух рандомизированных клинических испытаний: ECOG-ACRIN E1609 и SWOG S1404. В ходе исследования было выявлено 11 случаев (0,38%) СР среди 2 878 пациентов, получавших иммунотерапию или высокие дозы интерферона  $\alpha$ -2b. Лечение ингибиторами иммунных контрольных точек было связано с гранулематозным поражением различных органов, преимущественно легких, лимфатических узлов средостения, кожи, подкожной клетчатки и глаз [15].


Таким образом, следует подчеркнуть, что с учетом возрастающей роли иммунотерапии в онкологии знание о потенциальном развитии разнообразных иммунопатологических реакций имеет важное значение для определения стратегии лечения. Эти изменения могут быть как клинически значимыми, так и бессимптомными, выявляемыми лишь с помощью методов визуализации (КТ и ПЭТ-КТ). Поскольку у СР не существует патогномичных признаков, интерпретация подобных изменений затруднена, и их можно ошибочно принять за прогрессирование онкологического процесса.

Патогенез саркоидоза, ассоциированного с лекарственными препаратами, до сих пор остается предметом активного обсуждения среди исследователей

и клиницистов. Одной из ключевых проблем, с которыми мы сталкиваемся, является отсутствие однозначной информации о механизмах, лежащих в основе этого явления. Важно учитывать, что пока не ясно, выступает ли определенный препарат триггером для пациентов с предрасположенностью к саркоидозу или же он вызывает совершенно иную гранулематозную реакцию, которая может напоминать таковую при классическом саркоидозе. Мы наблюдали лимфаденопатию, поражение легких, гиперкальциемию и повышенный уровень АПФ – все эти симптомы могут присутствовать. Одна из самых ярких характеристик СР, вызванной лекарствами, заключается в том, что эти патологические изменения, как правило, исчезают после прекращения приема соответствующего препарата. Однако в нашем случае наблюдались два рецидива саркоидоза – через 6 мес. и через год после прекращения иммунной терапии на фоне отмены стероидного лечения, что может свидетельствовать об исходной индукции саркоидоза иммунной терапией с дальнейшей хронизацией процесса.

Отсутствие единого мнения в терминологии подчеркивает необходимость тщательного и четкого разграничения понятий при обсуждении этих состояний. Ясность в определениях не только улучшит понимание, но и будет способствовать более эффективной диагностике и выбору оптимальной тактики лечения пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СР, ассоциированные с иммунотерапией, представляют собой редкие нежелательные явления, рентгенологические признаки которых сложно отличить от рецидива основного заболевания. Это может приводить к искажению интерпретации данных и необоснованным изменениям лечебной тактики. Представленный клинический случай демонстрирует возникновение генерализованной СР на фоне иммунотерапии. В связи с этим морфологическое исследование остается «золотым стандартом» диагностики, позволяющим установить точный диагноз и выбрать верную стратегию лечения. Такой подход позволяет избежать ошибочных заключений и способствует оптимизации ведения пациентов, получающих иммунотерапию. 

Поступила / Received 14.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2025

Принята в печать / Accepted 20.09.2025

## Список литературы / References

1. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Баранова ОП, Борисов СЕ, Геппе 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>.
2. Eckert A, Schoeffler A, Dalle S, Phan A, Kiakouama L, Thomas L. Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient. *Dermatology*. 2009;218(1):69–70. <https://doi.org/10.1159/000161122>.
3. Cohen Aubart F, Lhote R, Amoura A, Valeyre D, Haroche J, Amoura Z, Lebrun-Vignes B. Drug-induced sarcoidosis: an overview of the WHO pharmacovigilance database. *J Intern Med*. 2020;288(3):356–362. <https://doi.org/10.1111/joim.12991>.
4. Apalla Z, Kemanetzi C, Papageorgiou C, Bobos M, Manoli M, Fotiadou C et al. Challenges in sarcoidosis and sarcoid-like reactions associated to immune checkpoint inhibitors: A narrative review apropos of a case. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14618. <https://doi.org/10.1111/dth.14618>.
5. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, Malhotra U, Sander C, Butterfield LH, Kirkwood JM. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:39. <https://doi.org/10.1186/s40425-015-0081-1>.
6. Moller DR. Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16(1):24–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10207939/>.

7. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, Olivieri V, Gnoato M, Teolato S et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax*. 2011;66(2):144–150. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.140319>.
8. Mortaz E, Rezayat F, Amani D, Kiani A, Garssen J, Adcock IM, Velayati A. The Roles of T Helper 1, T Helper 17 and Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Sarcoidosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(4):334–339. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/695>.
9. Doyle AM, Mullen AC, Villarino AV, Hutchins AS, High FA, Lee HW et al. Induction of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) restricts clonal expansion of helper T cells. *J Exp Med*. 2001;194(7):893–890. <https://doi.org/10.1084/jem.194.7.893>.
10. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271–275. <https://doi.org/10.1126/science.1160062>.
11. von Euw E, Chodon T, Attar N, Jalil J, Koya RC, Comin-Anduix B, Ribas A. CTLA4 blockade increases Th17 cells in patients with metastatic melanoma. *J Transl Med*. 2009;7:35. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-35>.
12. D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, Chabtni L, Adams LT, Yeung et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol*. 2011;187(9):4530–4541. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002031>.
13. Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, Bailey ND, Ott PA, Hodi FS, Nishino M. Radiographic Profiling of Immune-Related Adverse Events in Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(10):1185–1192. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0102>.
14. Cabanié C, Ammari S, Hans S, Pobel C, Laparra A, Danlos FX et al. Outcomes of patients with cancer and sarcoid-like granulomatosis associated with immune checkpoint inhibitors: A case-control study. *Eur J Cancer*. 2021;156:46–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.015>.
15. Eljilany I, Noor A, Paravathaneni M, Yassine I, Lee SJ, Othus M et al. Granulomatous and Sarcoid-like Immune-Related Adverse Events following CTLA4 and PD1 Blockade Adjuvant Therapy of Melanoma: A Combined Analysis of ECOG-ACRIN E1609 and SWOG S1404 Phase III Trials and a Literature Review. *Cancers*. 2023;15(9):2561. <https://doi.org/10.3390/cancers15092561>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Н. Беленков, Г.Б. Абдуллаева

Написание текста – Г.Б. Абдуллаева, М.В. Кожевникова, Е.В. Фоминых

Сбор и обработка материала – Г.Б. Абдуллаева, Е.В. Фоминых, Г.Е. Баймаканова

Редактирование – М.В. Кожевникова, Г.Е. Баймаканова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Н. Беленков

### Contribution of authors:

Concept of the article – Yuri N. Belenkov, Gulnora B. Abdullaeva

Text development – Gulnora B. Abdullaeva, Maria V. Kozhevnikova, Ekaterina V. Fominykh

Collection and processing of material – Gulnora B. Abdullaeva, Ekaterina V. Fominykh, Gulsara E. Baimakanova

Editing – Maria V. Kozhevnikova, Gulsara E. Baimakanova

Approval of the final version of the article – Yuri N. Belenkov

**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:

**Абдуллаева Гульнора Бурхановна**, к.м.н., врач-пульмонолог отделения пульмонологии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [abullaeva\\_g\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru)

**Кожевникова Мария Владимировна**, к.м.н., профессор 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; [kozhevnikova\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru)

**Баймаканова Гюльсара Есенгельдиевна**, д.м.н., заведующая отделением пульмонологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; [gulsara.bai@mail.ru](mailto:gulsara.bai@mail.ru)

**Фоминых Екатерина Викторовна**, к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [fominykh\\_e\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:fominykh_e_v@staff.sechenov.ru)

**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; [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

### Information about the authors:

**Gulnora B. Abdullaeva**, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist of the Pulmonology Department, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [abullaeva\\_g\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru)

**Maria V. Kozhevnikova**, Cand. Sci. (Med.), Professor 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; [kozhevnikova\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru)

**Gulsara E. Baimakanova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; [gulsara.bai@mail.ru](mailto:gulsara.bai@mail.ru)

**Ekaterina V. Fominykh**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiological Diagnostics, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [fominykh\\_e\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:fominykh_e_v@staff.sechenov.ru)

**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; [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

# Динамика показателей респираторной функции у пациентки с рефрактерной, серопозитивной по антителам к ацетилхолиновому рецептору миастенией на фоне лечения экулизумабом: клиническое наблюдение

С.Б. Степанова<sup>✉</sup>, sveta\_step@inbox.ru, В.С. Белогорохов, М.И. Карпова, В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, О.В. Родионова, Д.К. Романова

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

## Резюме

Миастения гравис (МГ) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием антител к постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса в произвольных мышцах. Среди всех проявлений МГ наиболее тяжелым является дыхательная дисфункция, возникающая как следствие слабости диафрагмы, межреберных и вспомогательных мышц, а также мышц глотки и гортани. Проведен анализ дыхательных нарушений у пациентки 29 лет, страдающей высокоактивной рефрактерной генерализованной МГ с ювенильным дебютом и наличием антител к ацетилхолиновому рецептору. Изучены показатели спирометрии, импульсной осциллометрии, диффузионной способности легких, а также силы дыхательных мышц. Выявлено выраженное нарушение силы дыхательных мышц, а также признаки бронхиальной астмы с преобладающим поражением мелких дыхательных путей, которая, вероятно, является аутоиммунным коморбидным состоянием и представляет собой незозинофильный эндотип воспаления дыхательных путей. Пациентка начала получать таргетную иммунологическую терапию миастении моноклональными антителами к C5-компоненту комплемента. После начала терапии функциональная оценка дыхательной системы была проведена в динамике, выявлено улучшение респираторной функции по показателям: жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких и объем форсированного выдоха, диффузионная способность легких, что подчеркивает роль ингибиторов комплемента в лечении нервно-мышечной дисфункции. Однако показатели силы инспираторных и экспираторных мышц (максимальное давление на вдохе и выдохе) не изменились. Исследование функции внешнего дыхания является необходимым условием для уточнения состояния дыхательной системы, силы мышц, исключения сопутствующей патологии легких и бронхов, а исследование параметров дыхания в динамике позволяет объективизировать эффективность таргетной терапии.

**Ключевые слова:** миастения гравис, дыхательные нарушения, миастенический криз, ингибитор C5-компонента комплемента, экулизумаб, обструкция бронхов, бронхиальная астма с поражением мелких дыхательных путей

**Для цитирования:** Степанова СБ, Белогорохов ВС, Карпова МИ, Антонов ВН, Игнатова ГЛ, Родионова ОВ, Романова ДК. Динамика показателей респираторной функции у пациентки с рефрактерной, серопозитивной по антителам к ацетилхолиновому рецептору миастенией на фоне лечения экулизумабом: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2025;19(20):187–192. <https://doi.org/10.21518/ms2025-528>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Respiratory function dynamics in a patient with refractory AChR-seropositive myasthenia gravis under eculizumab treatment: A case report

Svetlana B. Stepanova<sup>✉</sup>, sveta\_step@inbox.ru, Veniamin S. Belogorokhov, Maria I. Karpova, Vladimir N. Antonov, Galina L. Ignatova, Olga V. Rodionova, Daria K. Romanova

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

## Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by the formation of antibodies to the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction in voluntary muscles. Among all manifestations of MG, the most severe is respiratory dysfunction, which results from the weakness of the diaphragm, intercostal and accessory muscles, as well as pharyngeal and laryngeal muscles. An analysis of respiratory disorders was conducted in a 29-year-old female patient suffering from highly active, refractory, generalized MG with juvenile onset and anti-acetylcholine receptor antibodies. Parameters of spirometry, impulse oscillometry, lung diffusion capacity (DLCO), and respiratory muscle strength were studied. Significant impairment of respiratory muscle strength was revealed, along with signs of bronchial asthma with predominant small airway involvement, which is likely an autoimmune comorbid condition and represents a non-eosinophilic endotype of airway inflammation. The patient

began receiving targeted immunological therapy for myasthenia with monoclonal antibodies against the C5 complement component. After the initiation of therapy, a dynamic functional assessment of the respiratory system was conducted, revealing an improvement in respiratory function based on parameters such as vital capacity, forced vital capacity and forced expiratory volume in one second, and DLCO, which highlights the role of complement inhibitors in treating neuromuscular dysfunction. However, parameters of inspiratory and expiratory muscle strength (maximal inspiratory and expiratory pressures, MIP and MEP) did not change. Pulmonary function testing is essential for clarifying the state of the respiratory system and muscle strength, ruling out concomitant lung and bronchial pathology, while dynamic assessment of respiratory parameters allows for objective evaluation of the efficacy of targeted therapy.

**Keywords:** myasthenia gravis, respiratory disorders, myasthenic crisis, C5 complement component inhibitor, eculizumab, bronchial obstruction, small airway asthma

**For citation:** Stepanova SB, Belogorokhov VS, Karpova MI, Antonov VN, Ignatova GL, Rodionova OV, Romanova DK. Respiratory function dynamics in a patient with refractory AChR-seropositive myasthenia gravis under eculizumab treatment: A case report. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):187–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-528>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Миастения гравис (МГ) – аутоиммунное заболевание, при котором антитела против постсинаптической мембраны в нервно-мышечном синапсе приводят к слабости скелетных и дыхательных мышц. При МГ может наблюдаться поражение как инспираторных мышц (диафрагмы, наружных межреберных), так и экспираторных мышц (внутренних межреберных, мышц передней брюшной стенки) с развитием рестриктивного типа дыхательной недостаточности. Респираторные нарушения являются одним из наиболее серьезных клинических симптомов заболевания и в случае развития миастенического криза представляют основную угрозу для жизни пациента. Необходимо отметить, что дыхательные расстройства при данном заболевании могут быть обусловлены многими причинами. Специфическими патогенными факторами служат антитела к никотиновому ацетилхолиновому рецептору (АХР), мышечной специфической тирозинкиназе (muscle-specific tyrosine kinase, MuSK), липопротеин-связанному белку 4 (lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4) [1]. Анти-АХР антитела активируют систему комплемента, приводя к формированию мембраноатакующего комплекса (МАК) и повреждению нервно-мышечного синапса [2]. Помимо непосредственного миастенического поражения, к дыхательным расстройствам могут приводить сопутствующие хронические заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), интеркуррентные инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии [3], стероидная миопатия при длительном применении глюкокортикостероидов (ГКС), патогенетических препаратов первой линии [4].

Несмотря на очевидную важность оценки наличия, характера и выраженности респираторных нарушений при МГ, стандартизированный алгоритм их выявления не разработан. Как правило, для оценки дыхательной функции при МГ применяются клинические методы: тест с подсчетом одного дыхания, модифицированная шкала оценки одышки Совета по медицинским исследованиям (Modified Medical Research Council, mMRC), оценка силы мышц шеи. Возможные инструментальные методы включают спирометрию с оценкой следующих показателей: форсированная

жизненная емкость легких (forced vital capacity, FVC), объем форсированного выдоха за первую секунду (forced expiratory volume in 1 sec, FEV1), пиковая скорость выдоха (peak expiratory flow, PEF), максимальное давление на вдохе (maximal inspiratory pressure, MIP) и максимальное давление на выдохе (maximal expiratory pressure, MEP) [5, 6], а также оценку пиковой скорости кашля [7]. Импульсная осциллометрия позволяет изучить проходимость дыхательных путей и провести дифференциальную диагностику с бронхолегочной патологией [8].

Еще одной важной, но недостаточно изученной проблемой является оценка динамики респираторных нарушений на фоне терапии, особенно в контексте определения ее эффективности и необходимости переключения на лечение новыми таргетными препаратами.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует особенности дыхательных расстройств у пациентки с тяжелым течением МГ, а также изменение их выраженности в первые 3 мес. лечения препаратом экулизумаб (ингибитор C5-компонента комплемента).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 29 лет, дебют МГ в 16 лет (2012 г.) со слабости конечностей, мимических и бульбарных мышц, одышки. Установлен диагноз МГ; впоследствии выявлен высокий титр антител к ацетилхолину. Через год (2013 г.) проведена тимэктомия по поводу тимомы, при этом существенного эффекта достигнуто не было. Получала преднизолон в течение 13 лет без возможности полной отмены из-за усиления симптомов; последовательное назначение азатиоприна и циклоспорина не привело к улучшению. В течение всего периода наблюдения состояние соответствовало классам тяжести IIIb–IVb по клинической классификации Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), где класс I соответствует изолированным глазным симптомам, а класс V – необходимости интубации. Кроме того, зарегистрировано 8 миастенических кризов, потребовавших проведения искусственной вентиляции легких и плазмафереза. Особого внимания заслуживает криз во время беременности в 2017 г., потребовавший экстренного кесарева сечения и длительной (30 дней)



респираторной поддержки с трахеостомией. Отмечались рецидивирующие пневмонии, вызванные полирезистентными возбудителями (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

При амбулаторных визитах и во время госпитализаций пациентка предъявляла активные жалобы на одышку, что послужило основанием для проведения детального исследования респираторной функции.

В феврале 2025 г. (визит 1) состояние пациентки оставалось тяжелым: выраженный бульбарный синдром, тетрапарез (MGFA IVb). Проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД): спирометрия, импульсная осциллометрия, бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких и измерение максимального давления на вдохе и выдохе (оценка силы дыхательных мышц). Исследование проводилось на аппарате Cosmed с использованием систем должных величин: для импульсной осциллометрии – Oostveen, Hantos, для спирометрии – Global Lung Function Initiative (GLI), для бодиплетизмографии – GLI (Lung Volume, BBox), для диффузионной способности легких – GLI (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO), для максимального давления – Evans. Спирометрия выявила легкую рестрикцию (FVC – 75%, FEV1 – 79%) при нормальном соотношении FEV1/FVC 89,5%. Импульсная осциллометрия продемонстрировала увеличение респираторного сопротивления на частоте 5 Гц (R5) до 145%, нормальное значение сопротивления на частоте 20 Гц (R20) – 97%, снижение реактивного сопротивления на частоте 5 Гц (X5) до 120%, увеличение области реактивного сопротивления (Ax) до 437% и резонансной частоты (Fres) до 185%, что характерно для обструкции мелких дыхательных путей. Бодиплетизмография выявила снижение жизненной емкости легких (vital capacity, VC) на фоне нормального значения остаточного объема легких (residual volume, RV), легкое снижение общей емкости легких (total lung capacity, TLC) – 70%. Определение диффузионной способности легких показало нормальное значение DLCO в сочетании со снижением альвеолярного объема (alveolar volume, VA) – 77% и нормальным показателем KCO (coefficient for carbon monoxide) (DLCO/VA), что свидетельствует о наличии нервно-мышечной дисфункции. Исследование максимального давления на вдохе и выдохе продемонстрировало крайне тяжелое снижение силы экспираторной мускулатуры (MEP) – 17% и инспираторной мускулатуры (MIP) – 18%.

Пациентка была госпитализирована для проведения плазмафереза, который оказал временный положительный эффект.

Визит 2 (март 2025 г., через 2 нед. после плазмафереза). При объективном осмотре сохранялся выраженный бульбарный синдром, легкий тетрапарез и дыхательные расстройства, что соответствовало классу тяжести IVb по MGFA. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки визуализировала очаговые изменения по типу «матового стекла» (дифференциальный диагноз между бронхиолитом и очаговой пневмонией). Результаты функциональных исследований дыхания: при спирометрии сохранялись признаки легкой рестриктивной дыхательной недостаточности. Проба

с сальбутамолом (400 мкг) по данным спирометрии и импульсной осциллометрии была отрицательной: прирост FEV1 составил 1% (30 мл). По данным импульсной осциллометрии был зафиксирован диссоциированный ответ. Значимое увеличение X5 на 55% говорит о положительном ответе со стороны эластических структур легких и несет информацию об обратимости обструктивных изменений. Однако не были достигнуты комплексные критерии положительной пробы: снижение R5 на 40%, увеличение X5 на 50% и снижение Ax на 80% – проба считается отрицательной [9]. Бодиплетизмография: значимой динамики по сравнению с визитом 1 не отмечено. DLCO: зарегистрирована отрицательная динамика. Показатель DLCO снизился до 61% от должного, VA – до 61%. Сила дыхательных мышц: сохранялось критическое снижение MIP и MEP без значимой динамики (18% и 17% соответственно).

Через 4 дня после проведения исследований у пациентки зафиксированы фебрильная лихорадка (до 39,0 °C), нарастание одышки, продуктивный кашель с отделением гнойной мокроты, катаральные явления и боль в грудной клетке. На фоне эмпирической антибактериальной терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, однако одышка продолжала прогрессировать. 31.03.2025 пациентка была экстренно госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с нарастанием дыхательной недостаточности и нарушением глотания, где была начата респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких, ИВЛ) и зондовое питание. Диагностирован миастенический криз (восьмой по счету). По данным контрольной МСКТ верифицирована картина бронхиолита. Сформулирован клинический диагноз: миастенический криз на фоне генерализованной миастении; хронический гнойный обструктивный бронхит (J44.1), ассоциированный с полирезистентной микрофлорой (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*); дыхательная недостаточность степени III. Назначена комбинированная антибактериальная терапия (меропенем) и терапия преднизолоном. На основании диагноза «генерализованная высокоактивная рефрактерная АХР-позитивная миастения» и при отсутствии противопоказаний было принято решение о начале терапии ингибитором комплемента экулизумабом (Элизария®, АО «Генериум»). Лечение проводилось согласно стандартной схеме: начальный цикл состоял из 4 еженедельных инфузий по 900 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 1200 мг каждые 14 ± 2 дня. Первая инфузия препарата выполнена на второй день миастенического криза в условиях ОРИТ. Проведение второй инфузии также не сопровождалось нежелательными явлениями. Отмечена хорошая переносимость терапии с выраженным положительным эффектом – на 7-е сут. пациентка была экстубирована с восстановлением самостоятельного дыхания и возможностью приема протертой пищи. Через 12 дней от начала криза достигнута стабилизация состояния, позволявшая перевести пациентку в неврологическое отделение (MGFA класс IVb); оценка по шкале MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) составила 16 баллов [10]. При выписке сохранялась терапия преднизолоном 45 мг

через день и пиридостигмином 240 мг/сут, с отмечаемой положительной динамикой в виде улучшения дыхания, глотания и нарастания силы в конечностях при сохранении глазодвигательных и бульбарных нарушений.

При контрольном обследовании *через 1 мес. терапии (апрель 2025 г., визит 3)* констатировано сохранение неврологического дефицита (MG-ADL 16 баллов) при объективных признаках улучшения ФВД: нормализация TLC (84%), увеличение инспираторной емкости (Inspiratory Capacity, IC 73%) на фоне сохраняющегося критического снижения силы дыхательной мускулатуры (MIP 18%, MEP 17%).

*Через 2 мес. терапии (июнь 2025 г., визит 4)* отмечена значительная положительная динамика: улучшение неврологического статуса (MG-ADL 8 баллов) с восстановлением силы проксимальной мускулатуры до 5 баллов, нормализация показателей диффузионной способности легких (DLCO 83%, VA 85%) при сохраняющемся значительном снижении силы дыхательных мышц. На фоне стабилизации состояния начато постепенное снижение доз преднизолона и пиридостигмина.

Динамика показателей ФВД детально представлена в табл. 1 и 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае генерализованная АХР-позитивная миастения с ювенильным дебютом характеризуется признаками высокой активности и рефрактерности к стандартной терапии [11]. Особенностью данного наблюдения являются персистирующие дыхательные нарушения, повторные миастенические кризы, сопровождавшиеся развитием дыхательной недостаточности и требовавшие проведения ИВЛ. Респираторные расстройства при миастении служат важным индикатором тяжести заболевания и его высокой активности. При этом респираторные жалобы нередко остаются недооцененными на фоне бульбарных, глазодвигательных симптомов или слабости в конечностях. Для их объективной оценки необходимо проведение комплексного исследования ФВД.

В данном наблюдении применение функциональных легочных тестов позволило выявить нарушение нервно-мышечной передачи в дыхательной мускулатуре. Снижение показателей FVC и FEV1 при нормальном соотношении FEV1/FVC по данным спирометрии указывает на рестриктивный тип нарушения вентиляции. При этом

● **Таблица 1.** Динамика показателей импульсной осциллометрии и спирометрии

● **Table 1.** Dynamics of impulse oscillometry and spirometry indicators

Визит	R5	R20	X5	Fres	Ax	FVC	FEV1	FEV1/FVC
1 – до плазмафереза (февраль 2025 г.)	145%	97%	123%	18,93 Гц (185%)	437%	2,49 л (75%)	2,23 л (79%)	89,5%
2 – через 2 нед. после плазмафереза (март 2025 г.)	181% – до пробы / 113% – после пробы	131% – до пробы / 96% – после пробы	178% – до пробы / 80% – после пробы	21,43 Гц (209%) – до пробы / 12,24 Гц (120%) – после пробы	690% – до пробы / 148% – после пробы	2,29 л (69%) – до пробы / 2,19 л (66%) – после пробы	2,00 л (70%) – до пробы / 2,02 л (71%) – после пробы	87% – до пробы / 92,3 – после пробы
3 – через 1 мес. после криза и начала терапии (апрель 2025 г.)	165%	118%	136%	20,35 Гц (198%)	511%	2,23 л (67%)	2,00 л (71%)	89,6%
4 – через 3 мес. после криза и начала терапии (июнь 2025 г.)	–	–	–	–	–	2,60 л (78%)	2,31 л (82%)	89,1%

Примечание. R5 – респираторное сопротивление на частоте 5 Гц; R20 – респираторное сопротивление на частоте 20 Гц; X5 – реактивное сопротивление на частоте 5 Гц; Fres – резонансная частота; Ax – область реактивного сопротивления; FVC – форсированная жизненная емкость легких; FEV1 – объем форсированного выдоха.

● **Таблица 2.** Динамика показателей бодиплетизмографии, диффузионной способности легких, максимального давления на вдохе и выдохе

● **Table 2.** Dynamics of bodyplethysmography indicators, lung diffusion capacity, and maximum inspiratory and expiratory pressure

Визит	FRC	TLC	RV	VC	IC	DLCO	VA	KCO	MIP	MEP
1 – до плазмафереза (февраль 2025 г.)	1,79 (82%)	3,15 (70%)	0,66 (65%)	2,49 (72%)	1,36 (60%)	94%	77%	120%	18%	17%
2 – через 2 нед. после плазмафереза (март 2025 г.)	2,06 (94%)	3,61 (80%)	1,32 (130%)	2,29 (66%)	1,54 (68%)	61%	61%	99%	24%	20%
3 – через 1 мес. после криза и начала терапии (апрель 2025 г.)	2,11 (96%)	3,76 (84%)	1,52 (150%)	2,23 (64%)	1,65 (73%)	73%	63%	114%	31%	22%
4 – через 3 мес. после криза и начала терапии (июнь 2025 г.)	2,31 (106%)	3,88 (86%)	1,28 (126%)	2,60 (75%)	1,57 (69%)	83%	85%	96%	26%	19%

Примечание. FRC – функциональная остаточная емкость; TLC – общая емкость легких; RV – остаточный объем легких; VC – жизненная емкость легких; IC – объем вдоха; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем; KCO – отношение DLCO к VA; MIP – максимальное инспираторное давление; MEP – максимальное экспираторное давление.

кривая «поток – объем» не имела классических визуальных признаков рестрикции, что подтверждает ее вторичный (нейромышечный) характер. О нервно-мышечной природе дисфункции также свидетельствуют результаты бодиплетизмографии: снижение VC на фоне нормальных значений RV, а также данные DLCO – нормальные значения DLCO в сочетании со снижением VA и нормальным отношением DLCO к VA (KCO). Критическое снижение MIP и MEP подтвердило выраженную слабость дыхательных мышц.

Метод импульсной осциллометрии позволил определить обструкцию на уровне мелких дыхательных путей, которая имела персистирующий характер, что в сочетании с жалобами пациентки (ухудшение дыхания на фоне респираторных инфекций, эпизоды одышки, дистантные хрипы) и отягощенным семейным анамнезом (бронхиальная астма у матери) позволяет сделать вывод о наличии бронхиальной астмы с поражением мелких дыхательных путей [12]. Важно отметить, что прием системных ГКС, полностью купируя классические симптомы астмы, может не оказывать выраженного влияния на обструкцию мелких дыхательных путей. В их стенках возможно развитие локального неэозинофильного воспаления, поддерживаемого взаимодействием между структурными и иммунными клетками и усиливающегося под действием триггеров (например, вирусов) [13], что позволяет рассматривать данную патологию как иммунное коморбидное состояние и объясняет персистирование дыхательной дисфункции и одышки. Таким образом, для диагностики дыхательных нарушений при миастении наиболее информативным является комплексное исследование ФВД, включающее спирометрию, импульсную осциллометрию, бодиплетизмографию, определение диффузионной способности легких и измерение максимального инспираторного и экспираторного давления.

Особый интерес представляет изучение динамики респираторных расстройств на фоне таргетной терапии ингибиторами комплемента (экулизумабом, равулизумабом), блокирующими образование МАК. Патогенетическая обоснованность такого подхода подтверждается обнаружением отложений компонентов комплемента в дыхательной мускулатуре при миастении с формированием стойкой мышечной слабости [14]. В представленном наблюдении решение о начале терапии экулизумабом в период

миастенического криза было принято с учетом многократной неэффективности стандартной терапии кризов в анамнезе, сопровождавшейся длительной ИВЛ и инфекционными осложнениями. Применение экулизумаба привело к значительному клиническому улучшению и нормализации ряда показателей ФВД; нежелательных явлений не отмечено. Опыт применения экулизумаба для купирования миастенического криза в литературе ограничен. Наиболее представительным является описание серии случаев, включавшей 4 пациентов, находившихся на ИВЛ в связи с кризом и продемонстрировавших значительное улучшение силы глазных, глоточных и гортанных мышц на фоне терапии, при этом восстановление респираторной функции развивалось медленнее [15]. В представленном наблюдении на фоне лечения экулизумабом отмечено улучшение показателей FVC и FEV1, положительная динамика VC и нормализация DLCO. Однако показатели силы дыхательных мышц (MIP, MEP) значимо не изменились. Это может быть связано с рефрактерностью, высокой активностью и длительным стажем заболевания, который, аналогично концепции «время – это мозг», является фактором риска структурного и биохимического повреждения нервно-мышечного синапса [16]. К развитию повреждения дыхательной мускулатуры также может приводить длительная терапия ГКС при значительной продолжительности болезни [4].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как можно более раннее начало стероидсберегающей терапии, в частности таргетной терапии ингибиторами C5-компонента комплемента, у пациентов с тяжелым течением миастении соответствует органосберегающей концепции и своевременной защите нервно-мышечного синапса. Терапию экулизумабом следует продолжить с постепенной отменой пиридостигмина бромид и преднизолона, а коррекция лечения коморбидной бронхиальной астмы с поражением мелких дыхательных путей создает дополнительные возможности для восстановления дыхательной функции.



Поступила / Received 15.10.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2025  
Принята в печать / Accepted 28.10.2025

## Список литературы / References

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuur JG. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>.
2. San PP, Jacob S. Role of complement in myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2023;14:1277596. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1277596>.
3. Gilhus NE. Myasthenia gravis, respiratory function, and respiratory tract disease. *J Neurol*. 2023;270(7):3329–3340. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11733-y>.
4. Зайцевская СА, Супонева НА, Антонова КВ, Гришина ДА, Нарбут АМ. Стероидная миопатия у пациентов с аутоиммунной миастенией: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2024;14(3):90–101. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-90-101>.  
Zaytsevskaia SA, Suponeva NA, Antonova KV, Grishina DA, Narbut AM. Steroid myopathy in patients with myasthenia gravis: a literature review. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2024;14(3):90–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-90-101>.
5. Octaviana F, Safri AY, Wiratman W, Indrawati LA, Fadli N, Hakim M. Pulmonary Function Assessment in Myasthenia Gravis Patients in a National Referral Hospital in Indonesia. *Int J Gen Med*. 2023;16:4477–4483. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s426321>.
6. Aguirre F, Fernández RN, Arrejería RM, Manin A, Cores VE, Sivori M, Villa AM. Peak expiratory flow and the single-breath count test as markers of respiratory function in patients with myasthenia gravis. *Neurologia*. 2023;38(6):405–411. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.09.006>.
7. Kuroiwa R, Shibuya K, Inagaki T, Nara T, Nemoto M, Doi Y et al. Reliability and validity of cough peak flow measurements in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2024;41:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.06.003>.
8. Iliiaz S, Yunisova G, Cakmak OO, Celebi O, Bulus E, Duman A et al. The clinical use of impulse oscillometry in neuromuscular diseases. *Respir Med*. 2022;200:106931. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106931>.
9. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753. <https://doi.org/10.1183/13993003.00753-2019>.
10. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999;52(7):1487–1489. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1487>.
11. Meisel A, Keller CW, Hoffmann S, Wiendl H. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome. *DGNeurologie*. 2023;6:307–324. <https://doi.org/10.1007/s42451-023-00568-6>.

12. Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Stam H, Gosselink R (eds.). *Lung Function Testing (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2005. pp. 72–105. <https://doi.org/10.1183/1025448x.00031005>.
13. Toumanakis D, Usmani OS. Small airways in asthma: Pathophysiology, identification and management. *Chin Med J Pulm Crit Care Med*. 2023;1(3):171–180. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.07.002>.
14. Hoffmann S, Harms L, Schuelke M, Rückert JC, Goebel HH, Stenzel W, Meisel A. Complement deposition at the neuromuscular junction in seronegative myasthenia gravis. *Acta Neuropathol*. 2020;139(6):1119–1122. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02147-5>.
15. Song J, Huan X, Chen Y, Luo Y, Zhong H, Wang Y et al. The safety and efficacy profile of eculizumab in myasthenic crisis: a prospective small case series. *Ther Adv Neural Disord*. 2024;17:17562864241261602. <https://doi.org/10.1177/17562864241261602>.
16. Binks SNM, Morse IM, Ashraghi M, Vincent A, Waters P, Leite MI. Myasthenia gravis in 2025: five new things and four hopes for the future. *J Neurol*. 2025;272(3):226. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-12922-7>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Б. Степанова, М.И. Карпова, В.С. Белогорохов  
 Концепция и дизайн исследования – С.Б. Степанова, М.И. Карпова, В.С. Белогорохов  
 Написание текста – С.Б. Степанова, М.И. Карпова, В.С. Белогорохов  
 Сбор и обработка материала – С.Б. Степанова, В.С. Белогорохов, Д.К. Романова, О.В. Родионова  
 Обзор литературы – С.Б. Степанова, В.С. Белогорохов  
 Анализ материала – С.Б. Степанова, М.И. Карпова, В.С. Белогорохов  
 Редактирование – М.И. Карпова, В.Н. Антонов  
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.И. Карпова, Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana B. Stepanova, Maria I. Karpova, Veniamin S. Belogorokhov  
 Concept and design of the study – Svetlana B. Stepanova, Maria I. Karpova, Veniamin S. Belogorokhov  
 Text development – Svetlana B. Stepanova, Maria I. Karpova, Veniamin S. Belogorokhov  
 Collection and processing of material – Svetlana B. Stepanova, Veniamin S. Belogorokhov, Daria K. Romanova, Olga V. Rodionova  
 Literature review – Svetlana B. Stepanova, Veniamin S. Belogorokhov  
 Analysis of the material – Svetlana B. Stepanova, Maria I. Karpova, Veniamin S. Belogorokhov  
 Editing – Maria I. Karpova, Vladimir N. Antonov  
 Approval of the final version of the article – Maria I. Karpova, Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

**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:

**Степанова Светлана Борисовна**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-3484-6165>; sveta\_step@inbox.ru  
**Белогорохов Вениамин Сергеевич**, старший лаборант Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0009-0007-7414-3804>; benjaminbelogorokhov@yandex.ru  
**Карпова Мария Ильинична**, д.м.н., заведующая кафедрой нервных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>; kmi\_2008@mail.ru  
**Антонов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; ant-vn@yandex.ru  
**Игнатова Галина Львовна**, д.м.н., заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>; iglign@mail.ru  
**Родионова Ольга Васильевна**, к.м.н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-0570-1135>; olgalim0505@mail.ru  
**Романова Дарья Константиновна**, ординатор кафедры нервных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0009-0003-0025-342X>; romdarkon0908@gmail.com

#### Information about the authors:

**Svetlana B. Stepanova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3484-6165>; sveta\_step@inbox.ru  
**Veniamin S. Belogorokhov**, Senior Laboratory Assistant, Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-7414-3804>; benjaminbelogorokhov@yandex.ru  
**Maria I. Karpova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>; kmi\_2008@mail.ru  
**Vladimir N. Antonov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; ant-vn@yandex.ru  
**Galina L. Ignatova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>; iglign@mail.ru  
**Olga V. Rodionova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0570-1135>; olgalim0505@mail.ru  
**Daria K. Romanova**, Resident of the Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0025-342X>; romdarkon0908@gmail.com