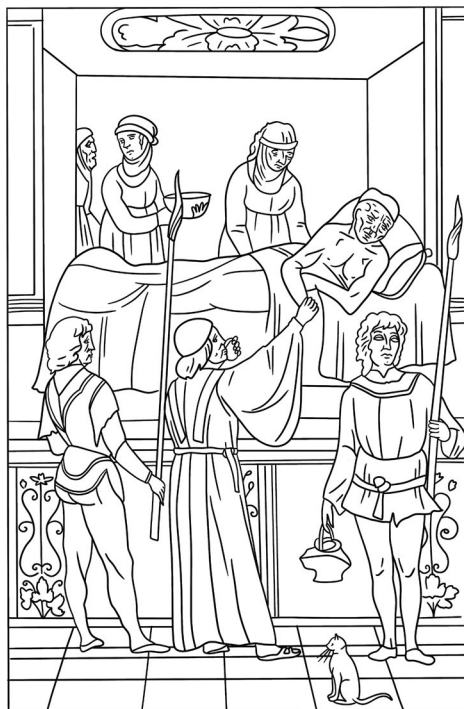


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 98

—
3.2026

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 311)
a.antonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:

editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 13.03.2026
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 2 800 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 98

3.2026

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы пульмонологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.В. СТАРОДУБОВА, д.м.н., доц.
О.Ю. ТРУШИНА, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
В.В. ФОМИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), К.А. ЗЫКОВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
Е.А. ТРОШИНА (Москва), А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),
Р.А. ХАЛЬФИН (Москва), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва),
В.О. ЩЕПИН (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),
R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),
K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

Publisher’s address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 311)

a.antonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

editor@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 13.03.2026

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 2 800 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 98

3.2026

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



“Therapeutic Archive” was awarded the S.P. Botkin Medal by Presidium of the RAMS



At the XIII International professional exhibition “Press”, the Journal was awarded the “The Golden Fund of the Press” Badge of Distinction

Issues of pulmonology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.V. STARODUBOVA, M.D., Ph.D.

O.Iu. TRUSHINA, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), K.A. ZYKOV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

E.A. TROSHINA (Moscow), A.S. TRUKHMANOV (Moscow),

R.A. HALFIN (Moscow), E.I. SHMELEV (Moscow),

V.O. SHEPIN (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),

R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),

K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.Г. Чучалин

Нереспираторная функция легких (состояние проблемы)

EDITORIAL ARTICLE

140 Alexander G. Chuchalin

Non-respiratory lung function (problem status)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Д.Д. Позднякова, И.А. Баранова, В.Д. Селемир, О.С. Медведев, А.Г. Чучалин

Комбинированное применение ингаляционного оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с постковидным синдромом

147 Darya D. Pozdnyakova, Irina A. Baranova, Victor D. Selemir, Oleg S. Medvedev, Alexander G. Chuchalin

The combined use of inhaled nitric oxide and molecular hydrogen in patients with post-COVID-19 syndrome

Н.В. Марков, Н.А. Ходорик, М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Ю.Д. Рабик, Е.В. Привалова, Н.Т. Панина, А.Н. Куликов

Особенности нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанием идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких

154 Nikita V. Markov, Natalia A. Khodorik, Mikhail M. Ilkovich, Lubov N. Novikova, Iuliia D. Rabik, Elena V. Privalova, Nadezhda T. Panina, Alexandr N. Kulikov

Analysis of external respiratory function disturbances in combined pulmonary fibrosis and emphysema

Л.А. Шпагина, М.А. Зенкова, А.И. Сапрыкин, Е.Б. Логащенко, И.С. Шпагин, О.С. Котова, А.Р. Цыганкова, Е.Г. Кондюрина, В.В. Зеленская, Г.В. Кузнецова, Е.В. Аникина, Н.В. Камнева, В.А. Сергеев, Т.Н. Суровенко

Особенности саркопении при профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы

162 Lyubov A. Shpagina, Marina A. Zenkova, Anatoly I. Saprykin, Evgeniya B. Logashenko, Ilya S. Shpagin, Olga S. Kotova, Alphiya R. Tsygankova, Elena G. Kondyurina, Vera V. Zelenskaia, Galina V. Kuznetsova, Ekaterina V. Anikina, Natalya V. Kamneva, Valerij A. Sergeev, Tatiana N. Surovenko

Peculiarities of sarcopenia in occupational chronic obstructive pulmonary disease in conditions of exposure of industrial aerosols containing nanoparticles

И.Р. Нуркаев, Д.Г. Солдатов

Применение ингаляционного оксида азота у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

170 Ildar R. Nurkaev, Dmitry G. Soldatov

Treatment with inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism

А.В. Ершов, О.О. Михайлова, Е.М. Елфимова, К.В. Мершин, О.В. Родненков, Н.М. Данилов, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова

Динамика нарушений сна у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после хирургического лечения

176 Aleksei V. Ershov, Oksana O. Mikhailova, Eugenia M. Elfimova, Kirill V. Mershin, Oleg V. Rodnenkov, Nikolay M. Danilov, Aleksander Yu. Litvin, Irina E. Chazova

Sleep disorders dynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after surgical treatment

ОБЗОРЫ

Т.А. Бахарева, А.М. Белов, С.Д. Горбунков, А.И. Юсупов, И.А. Баранова

Пулмометаболический синдром

REVIEWS

183 Tatiana A. Bakhareva, Alexander M. Belov, Stanislav D. Gorbunkov, Arthur I. Yusupov, Irina A. Baranova

Pulmometabolic syndrome

Л.Г. Амбатьелло

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями

189 Lali G. Ambatiello

Renin-angiotensin-aldosterone system blockers in the treatment of patients with cardiovascular diseases combined with bronchial obstruction diseases

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Е.В. Бобков

В музее у доктора Ф.П. Гааза

196 Eugeny V. Bobkov

In the museum of Dr. F.P. Haass

Нереспираторная функция легких (состояние проблемы)

А.Г. Чучалин✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Нереспираторная функция легких (НФЛ) в последние 20 лет является областью интенсивных научных исследований. Эксперты Европейского респираторного общества разработали технический регламент, который позволил стандартизировать исследования органических и неорганических летучих соединений как в порции выдыхаемого воздуха, так и при сборе его конденсата. Метаболическая функция легочной паренхимы активно проявляется в регуляции водно-электролитного обмена, а также биологически активных аминов и пептидов; уникальные свойства альвеолоцитов 2-го типа и альвеолярных макрофагов проявляются в синтезе и рециркуляции сурфактанта. Особую роль играют эндотелиоциты легочных капилляров, которые осуществляют с помощью ангиотензинпревращающего фермента трансформацию ангиотензина-1 (декапептида) в ангиотензин-2 (октапептид). Респираторная система рассматривается в рамках НФЛ как активный иммунологический орган. Бронх-ассоциированные лимфатические узелки формируют мукозальный иммунитет с участием секреторного иммуноглобулина класса А, участвуя также в формировании врожденного и приобретенного иммунитета. Многообразны клинические проявления иммунопатологических реакций респираторной системы. Так, в клинической практике можно наблюдать аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа; особое место занимают гранулематозные процессы легочной паренхимы. В слизистой оболочке респираторных путей можно идентифицировать нейроэпителий, который играет важную роль в дифференцировке клеточных структур и морфогенезе легочной ткани. Однако участие легких в эндокринологических реакциях остается в настоящее время малоизученным направлением. Трансляция научной информации по метаболической, иммунологической и эндокринологической функциям легких позволила выявить целый ряд биологических маркеров при таких заболеваниях, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких, пневмония. Исследования протеома конденсата выдыхаемого воздуха приблизили нас к открытию новых биологических маркеров.

Ключевые слова: метаболическая функция легких, иммунологическая функция легких, конденсат выдыхаемого воздуха, биологические маркеры

Для цитирования: Чучалин А.Г. Нереспираторная функция легких (состояние проблемы). Терапевтический архив. 2026;98(3):140–146. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203536

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

EDITORIAL ARTICLE

Non-respiratory lung function (problem status)

Alexander G. Chuchalin✉

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Non-respiratory lung function (NFL) has been an area of intense scientific research for the past twenty years. Experts from the European Respiratory Society have developed a technical regulation that has made it possible to standardize the study of organic and inorganic volatile compounds both in the portion of exhaled air and in the collection of its condensate. The metabolic function of the pulmonary parenchyma is actively manifested in the regulation of water-electrolyte metabolism, as well as biologically active amines and peptides; unique properties of alveolocytosis of the second type and alveolar macrophages in the synthesis and recycling of surfactant. A special role is played by the endotheliocytes of the pulmonary capillaries, which transform angiotensin-1 (deca peptide) into angiotensin-2 (octa peptide) with the help of an angiotensin-converting enzyme. The respiratory system is considered within the NFL as an active immunological organ. Bronchus-associated lymph nodes form mucosal immunity with the participation of secretory immunoglobulin class A, also participating in the formation of innate and acquired immunity. Clinical manifestations of immunopathological reactions of the respiratory system are diverse. Thus, in clinical practice, allergic reactions of both immediate and delayed types can be observed; granulomatous processes of the pulmonary parenchyma occupy a special place. In the mucous membrane of the respiratory tract, neuroepithelium can be identified, which plays an important role in the differentiation of cell structures and in the morphogenesis of lung tissue. However, the participation of the lungs in endocrinological reactions remains, at present, a poorly studied direction. The translation of scientific information on the metabolic, immunological and endocrinological functions of the lungs has made it possible to identify a number of biological markers in diseases such as bronchial asthma, COPD, lung cancer, and pneumonia. Studies of the proteome of exhaled air condensate have brought us closer to the discovery of new biological markers.

Keywords: metabolic function of the lungs, immunological function of the lungs, exhaled breath condensate, biological markers

For citation: Chuchalin AG. Non-respiratory lung function (problem status). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2026;98(3):140–146.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203536

Введение

Научное направление по изучению нереспираторной функции легких (НФЛ) исторически сформировалось значительно позже исследований вентилиционной, газообменной и гемодинамической функций. Можно выделить три этапа изучения НФЛ. Гиппократ и его последователи

обращали внимание на запах выдыхаемого больным человеком воздуха и считали прогностически неблагоприятным признаком появление foetor ex ore (гнилостного запаха). Он появлялся у больных с плохой гигиеной полости рта и при гнойно-деструктивных заболеваниях органов дыхания (гангрене легкого, абсцессе легкого и др.); запах амми-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: pulmomoskva@mail.ru

✉ Alexander G. Chuchalin. E-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5070-5450

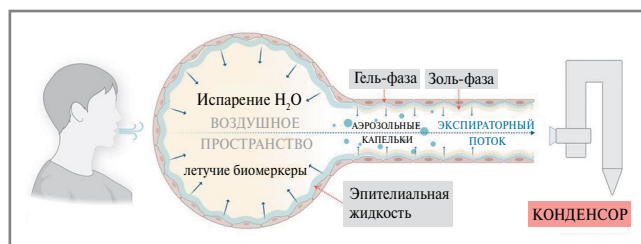


Рис. 1. Процесс образования конденсата выдыхаемого воздуха.

Fig. 1. The process of formation of exhaled breath condensate.

ака отмечен при уремии; ощущение сладковатого запаха ацетона наполняло воздух помещения, в котором находилась больной с декомпенсированным сахарным диабетом. Так прошел эмпирический этап изучения НФЛ, а первые научные исследования по химическому составу выдыхаемого воздуха произведены А. Lavoisier в начале 1780 г. [1]. Однако как научное направление оно сформировано после работы В. Marshall (1973 г.) [2]. Данному этапу респираторной медицины предшествовала пионерская работа группы L. Pauling и соавт. (1971 г.) [3], которая применила хроматографический метод и установила, что в выдыхаемом воздухе можно определить более 300 летучих органических соединений; в настоящее время их число превышает 3 тыс. [1]. В последние два десятилетия стремительно развивались научные исследования НФЛ, о чем свидетельствует число публикаций, которое выросло до 140 тыс.

Анализ исследований НФЛ, который проведен с помощью искусственного интеллекта, позволил установить наиболее активные области в изучении НФЛ. К ним относятся в первую очередь методология и стандартизация сбора конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), а также анализ его газового состава. Область активного изучения НФЛ связана с исследованиями его метаболической функции. Особое внимание уделено значению дыхательной системы в обмене липидов, учитывая уникальную способность альвеолоцитов 2-го типа синтезировать сурфактант, а также макрофагальной системы легких в его утилизации и ресинтезе. Следует подчеркнуть особую роль эндотелиоцитов капиллярного ложа легких в регуляции системы ренин-ангиотензин, о чем речь пойдет ниже, что оказалось особенно актуальным в свете пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Легочная ткань как эндокринный орган играет важную роль в регуляции гомеостаза. Большое внимание на протяжении всего периода изучения НФЛ уделяется участию легких в иммунологических реакциях, что нашло отражение в клинических проявлениях иммунопатологических процессов. Наконец, хотелось бы подчеркнуть роль легочной ткани в регуляции водно-электролитного обмена. Физиология респираторной системы – это ключ к пониманию разнообразных форм участия легких в гомеостазе, и в частности в обмене электролитов и воды, что имеет ключевое значение в диагностической трактовке параметров КВВ (рис. 1).

Диагностическая роль КВВ

В нормальных физиологических условиях, когда дыхательный объем не превышает 500 мл, в условиях комнатной температуры человек выдыхает за сутки около 0,5 л воды, из которых на «мертвое пространство» приходится 150 мл. Таким образом, легочная ткань после почек играет важную роль в регуляции водно-электролитного обмена у

человека. Волна воздуха, проходя через дыхательные пути, где она подвергается турбулентности, начинает содержать капельки влаги, т.е. идет процесс образования КВВ [4, 5]. На химический состав КВВ и его количество оказывают влияние такие факторы, как внешняя температура воздуха, пол, возраст, характер приема пищи, табакокурение, профессиональная деятельность человека и его физическая активность. Необходимо учитывать также вид табакокурения, использование электронных сигарет, вейпинг, употребление опиоидных субстанций; особое внимание следует уделить фоновому заболеванию человека. Патологические процессы легких, сердца, печени, почек, нейродегенеративные заболевания и многие другие оказывают существенное влияние на качественные изменения в составе как газовой фазы, так и летучих органических субстанций, входящих в состав КВВ. Стало очевидным: чтобы обеспечить эффективную трансляцию новых научных данных по исследованию НФЛ в клиническую практику, необходимо стандартизировать методы сбора и анализа как газового состава выдыхаемого воздуха, так и конденсата в определении летучих органических соединений.

Европейское респираторное общество (ЕРО) и его экспертная группа под руководством I. Norvath выпустили технические методические рекомендации по исследованию биологических маркеров при легочных заболеваниях в выдыхаемом воздухе (2017 г.), включая и методические подходы по исследованию конденсата. В этом всеобъемлющем документе [6] описаны стандарты исследования оксида азота (NO); сбор и хранение конденсата; температурный режим и его влияния на субстанции, которые подвергаются химическому исследованию; влияние качества материала, используемого для изготовления канистры для сбора конденсата, на получаемые результаты. Особое внимание в этом документе обращено на протокол исследования pH. Для того чтобы получить истинные показатели pH конденсата, необходимо провести предварительную его дегазацию, что достигается с помощью аргона. Инертный газ устраняет влияние диоксида углерода на параметры pH. Необходимо подчеркнуть высокую специфичность и чувствительность определения pH как диагностического и прогностического теста. В российских лабораториях не проводится дегазации аргоном экссудата плеврального выпота, асцитической жидкости, поэтому идет потеря диагностического значения показателя pH в решении таких клинически значимых вопросов, как характеристика воспалительного процесса, онкологическая природа выпота, оценка эффективности проводимых лечебных мероприятий. Группа экспертов ЕРО утвердила некоторые нормативные показатели биологических маркеров, и при целом ряде заболеваний показана их диагностическая ценность. Прогресс в области аналитической химии позволил определять как в воздушной среде, так и в конденсате химические элементы в большом разведении, т.е. они присутствуют в биологическом материале в очень низких концентрациях, поэтому единицей их измерения являются ppb, ppm. Такими методами явились: высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией, магнитно-резонансная спектроскопия, тандемная масс-спектрометрия, мультиплексная амплификация легированных зондов, хемилюминесценция, биологические сенсоры.

Химический состав выдыхаемого воздуха у человека (ниже приводятся физиологические показатели): азот составляет 78,04%, кислород – 16%, диоксид углерода – 4–5%, на долю молекулярного водорода приходится 5%, инертные газы – менее 1%. С позиций диагностической роли

биологических маркеров большое внимание при патологии легочной ткани уделяется исследованиям неорганических соединений: установлена концентрация NO – от 10 до 50 ppb, динитрогена (веселящего газа) – 1–20 ppb, аммиака – 0,5–2 ppb, монооксида углерода – 0–6 ppb, сероводорода – 0–1,3 ppb. Летучие органические соединения: ацетон – 0,3–1 ppb, этанол, изопрен – 105 ppb, этан – 0–10 ppb, метан – 2–10 ppb.

Метаболическая функция легких

Легочная ткань играет особую роль в метаболизме NO (рис. 2).

В организме человека самая высокая концентрация NO установлена в гайморовых пазухах, в которых она превышает 30 000 ppb, в то время как в альвеолярной порции воздуха NO содержится в пределах 2–5 ppb. Высокая метаболическая активность NO в эпителии слизистой гайморовой пазухи и носа обусловлена ее иммунобиологической защитной функцией: каждый респираторный цикл, когда в дыхательные пути поступает новая порция воздуха, он должен быть увлажнен, его температура должна соответствовать физиологической норме, поллютанты должны быть элиминированы, осуществлен активный фагоцитоз бактерий, грибов и вирусов. Таким образом, верхний отдел дыхательных путей играет важную роль в формировании гомеостаза человеческого организма.

Согласно техническим стандартам ЕРО в оценке метаболизма NO рекомендуется определять фракцию верхнего отдела дыхательных путей, среднего отдела и альвеолярную. Подобный методический подход позволяет рассматривать NO как диагностический маркер таких заболеваний, как аллергический ринит, пансинусит, поражение ЛОР-органов при муковисцидозе, бронхиальной астме (БА), грибковых заболеваний дыхательных путей. Клинический опыт указывает, что при первичной цилиарной дискинезии и эссенциальной форме легочной гипертензии отмечено резкое снижение NO в выдыхаемом воздухе или даже его полное отсутствие. Существует несколько методов, модифицирующих хемилюминесценцию, которая лежит в основе определения NO. В настоящее время обсуждается вопрос о разработке микросенсорной технологии с использованием лазера [6]. С метаболизмом NO тесно связано формирование окислительного (ОС) и нитрозативного (НС) стресса. Гипотеза об участии респираторной системы в регуляции ОС основана на ее газобменной функции; в альвеолярно-капиллярной мембране происходит диссоциация кислорода из воздуха внешней среды в эритроциты, т.е. происходит процесс образования оксигемоглобина. Ни один орган человеческого организма не имеет контакт с таким повышенным содержанием кислорода, как респираторная система, но это означает и способность легких регулировать процесс функциональной активности системы «оксидант – антиоксидант». На рис. 3 представлены схемы ОС (с участием кислорода и его активных форм) и НС (с участием NO и его метаболитов, включая пероксинитрит).

Активные формы кислорода образуются под внешним воздействием таких триггеров, как табачный дым, поллютанты, инфекционные заболевания и другие, а также вследствие естественных процессов метаболизма. Маркерами этого процесса являются перекись водорода и образование гидроксильного радикала. Повышение концентрации перекиси водорода отражает конверсию аниона супероксида при участии супероксиддисмутазы, что и служит диагностическим критерием ОС. В клинической практике стали применять исследования перекиси водорода в КВВ при

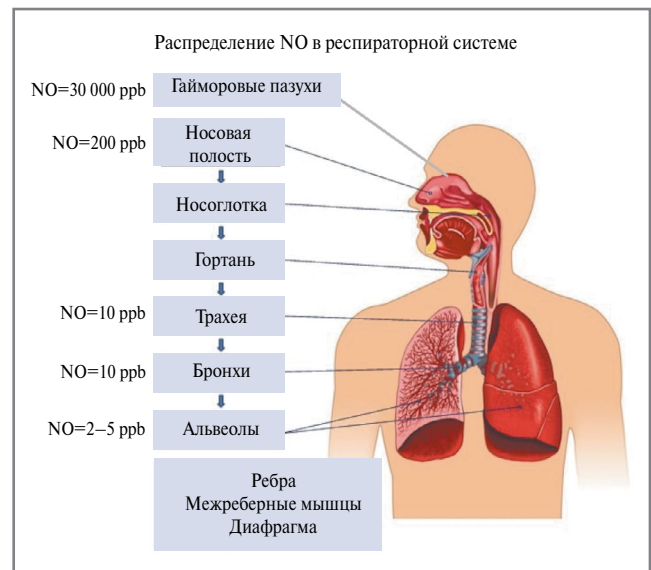


Рис. 2. Схема метаболизма NO.

Fig. 2. Scheme of nitric oxide metabolism.

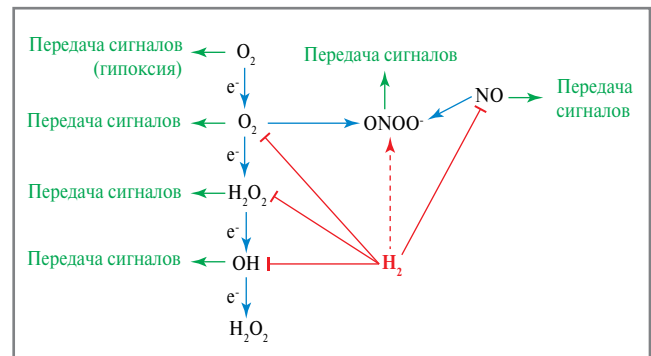


Рис. 3. Схема ОС и НС.

Fig. 3. Scheme of oxidative and nitrosative stress.

таких заболеваниях, как рак легкого, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхит при табакокурении и др. [7].

В отечественной литературе мало внимания уделяется анализу НС. NO относится к числу высоко реактивных молекул, его кинетическая жизнь не превышает нескольких секунд. В это короткое мгновение он трансформируется в диоксид азота, и, наконец, окончательным продуктом трансформации NO является пероксинитрит. Диоксид азота и пероксинитрит приводят к деструкции биологических мембран не только патогенов, но и клеток человеческого организма. Молекулярный водород регулирует как ОС, так и НС (см. рис. 3). При ОС он вступает в химическое взаимодействие с гидроксильным радикалом, таким образом образуется H₂O, т.е. вода. Молекулярный водород реализует свое антиоксидантное свойство в условиях ОС. Что касается НС, то молекулярный водород удлиняет кинетическую жизнь NO. В клинической практике он определяется в дыхательном тесте; в норме H₂ не превышает 5%, однако как превышение концентрации водорода, так и ее снижение свидетельствуют о патологических изменениях в организме человека. Чаще всего это происходит при нарушении микробиоты толстой кишки – места, где происходит эндогенный синтез водорода.

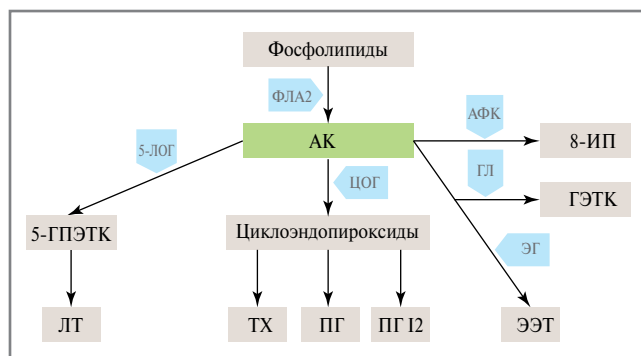


Рис. 4. Метаболизм АК.

Примечание. АФК активные – формы кислорода, ГЛ – гидролазы, 5-ГПЭТК – 5-гидроперокситетраеновая кислота, ЭГ – эпоксигеназы, ГЭТК – гидроксизйкозатриеновые кислоты, ЛТ – лейкотриены, ТХ – тромбоксаны, ПГ – простагландины, ПГ I2 – простаглицлин, ЭЭТ – эпоксиэйкозатриеновые кислоты.

Fig. 4. Arachidonic acid metabolism.

ОС и НС затрагивают метаболизм арахидоновой кислоты (АК). Метаболиты АК рассматриваются в качестве маркеров ОС. АК высвобождается из фосфолипидов под действием фосфолипазы А2 и метаболизируется циклооксигеназами (ЦОГ), липоксигеназами и цитохромом Р450. ЦОГ метаболизируют АК до простагландинов, простаглицлина и тромбоксанов. Лейкотриены являются конечными метаболитами АК в метаболическом пути, опосредованном 5-липосигеназой (5-ЛОГ). Эпоксигеназы метаболизируют АК до эпоксиэйкозатриеновой кислоты, а гидролазы – до гидроксизйкозатриеновых кислот. 8-Изопростан (8-ИП) может образовываться *in vivo* в результате свободнорадикального перекисного окисления АК.

8-ИП имеет диагностическое значение, так как повышение его концентрации в выдыхаемом воздухе свидетельствует о развитии ОС с вовлечением в этот процесс метаболитов АК. На рис. 4 представлена схема метаболизма фосфолипидов и метаболический путь образования 8-ИП из АК под действием активных форм кислорода. Таким образом 8-ИП может рассматриваться в качестве биологического маркера ОС [8].

В реализации газообменной функции легких метаболизму липидов отведена особая роль. Легочная ткань участвует во многих метаболических процессах липидов: синтез жирных кислот *de novo*, их окисление, эстерификация липидов, гидролиз липопротеинов, синтез фосфатидилхолина, синтез и секреция простагландинов и эйкозаноидов из АК. Силы натяжения, которые действуют на уровне «альвеола – капилляр», направлены на предотвращение коллапса альвеол, т.е. реализуется антиателектатическая функция сурфактанта. Другой функцией сурфактанта является редукция жидкости, которая могла бы депонироваться в альвеолярном пространстве. Однако в физиологических условиях этого не происходит. Так, за счет липидов, входящих в состав сурфактанта, силы натяжения препятствуют экссудации жидкости из капиллярного ложа на поверхность альвеол. В настоящее время идентифицировано четыре формы сурфактанта: SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Они синтезируются полирибосомами и модифицируются эндоплазматическим ретикулом и аппаратом Гольджи [9]. Резорбция сурфактанта происходит с участием альвеолоцитов 2-го порядка. В этом процессе также участвуют альвеолярные макрофаги. Все больше

данных накапливается о роли сурфактанта в формировании врожденного иммунитета [10, 11].

С нарушением метаболизма липидов в легочной ткани связывают целую группу заболеваний, некоторые из которых зависят от возраста. Так, в неонатологии активно проводятся исследования по дефициту сурфактанта. Клиническим проявлением этого дефицита является развитие респираторного дистресс-синдрома новорожденного (старое название – «болезнь гиалиновых мембран»). Заместительной терапией, которая позволяет преодолеть гипоксемию и гиперкапнию, являются инстилляцией сурфактанта в дыхательные пути и активная респираторная поддержка. В период беременности с целью профилактики дефицита сурфактанта рекомендуется назначать глюкокортикостероиды (ГКС). Диагностическим критерием дефицита сурфактанта является изменение соотношения лецитина и сфингомиелина, с этой целью исследуется амниотическая жидкость. Другим диагностическим тестом является исследование соотношения сурфактанта к альбумину [12].

Нарушение метаболизма липидов наблюдается при альвеолярном протеинозе (АП); выделяют две формы данного заболевания: врожденную (неонатальную) и идиопатическую (приобретенную). Последняя, в свою очередь, подразделяется на аутоиммунную и вторичную, развивающуюся на фоне существующего заболевания (например, ревматизма, БА и других болезней). Подобный вариант АП можно наблюдать у больных с постковидным синдромом. Около 90% АП приходится на аутоиммунную и идиопатическую форму. Аутоиммунная природа АП характеризуется продукцией аутоантител к гранулоцит-моноцит-колониестимулирующему фактору, которые блокируют их рецепторы на мембране макрофагов, что и является причиной нарушенного клиренса сурфактанта. Диагностическим критерием АП является особый вид жидкости, которую получают при проведении бронхоальвеолярного лаважа, – она имеет опалесцирующий характер (по цвету напоминает молоко) [13].

Особая форма воспалительной реакции со стороны паренхимы легких наблюдается при проникновении в дыхательные пути липоидсодержащих субстанций. В клинической практике жироподобные субстанции применяют в виде инстилляций при патологии орофарингеальной области. Капельки липидов, проникая в нижние отделы дыхательных путей, приводят к воспалительной реакции паренхимы легких, которая протекает с участием альвеолярных макрофагов. «Пенистые» макрофаги, содержащие частицы липидов, рассматривают в качестве биологического маркера липоидной пневмонии. Особый интерес к этой форме пневмонии возник при курении вейп-содержащих смесей. Повышенная температура дыма, исходящего при вейпинге, и содержание в нем жирорастворимого витамина Е, входящего в состав флавоноидов, стали причиной развития у молодых людей липоидной пневмонии. Вспышка этой формы пневмонии предшествовала развитию пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Кроме экзогенного пути проникновения липидов в дыхательные пути, существует и эндогенный. Классический пример – липидная пневмония, вызванная приемом антиаритмического лекарственного средства, каким является амиодарон («амиодароновое» легкое); выделяют как острую, так и хроническую форму этой пневмонии. Исходом развития «амиодаронового» легкого является развитие фиброза с формированием синдрома дыхательной недостаточности.

Лекарственное повреждение легких наблюдается при приеме антинеопластических лекарственных средств (паклитаксел, доксорубин), а также при назначении их

липосомальных форм, антиоксидантов, биологических препаратов [14]. При назначении моноклональных антител с целью лечения БА, заболеваний ревматической природы, многих онкологических заболеваний описываются наблюдения с индукцией легочной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*. Таким образом, реакция легочной ткани на различные внешние и внутренние факторы является областью интенсивного изучения и активного поиска биологических маркеров разнообразных по своей природе патологических процессов респираторной системы. Особое место занимают исследования метаболизма липидов легочной тканью [15]. Нерешенным вопросом остается связь между системным метаболизмом липидов и его локальным (легочным) профилем. Здесь актуальным остается вопрос о назначении антилипидемических лекарственных средств для лечения ХОБЛ и других форм легочной патологии [16].

Учитывая тот факт, что органы дыхания являются путем для доставки в организм человека самых разнообразных по механизму своего действия лекарственных субстанций: наночастиц, генетического материала и др., исследование НФЛ считается одним из актуальных.

Метаболическая функция легочной паренхимы проявляется в регуляции системы «ренин – ангиотензин». Конвертирующий фермент трансформации ангиотензина-1 в ангиотензин-2 широко представлен в эндотелиальных клетках, но наибольшая его активность связана с функциональной активностью эндотелиоцитов легочных капилляров [17]. Время циркуляции крови по легочным капиллярам составляет менее 1 с, но за это короткое время конвертирующий фермент переводит декапептид (ангиотензин-1) в вазоактивный октапептид (ангиотензин-2). Метаболизм ангиотензина-2 особенно активно изучался в связи с пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, так как установлена его аффинность к изоформам конвертирующего фермента. В этой связи возник вопрос о лечебной эффективности лекарственных средств группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Репликация вируса не затрагивала функциональное состояние 2-й формы изофермента, поэтому данная группа препаратов продолжала оказывать антигипертензивный эффект. Необходимо подчеркнуть роль данной энзиматической системы в регуляции метаболизма брадикинина и предсердного натрийуретического пептида.

Эндотелий легочных капилляров метаболически активен в отношении норадреналина, серотонина, дофамина, что достигается за счет таких энзиматических систем, какими являются моноаминоксидаза и O-метилтрансфераза. Более 30% аминов и 70% серотонина элиминируются из крови, прошедшей малый круг кровообращения. Метаболизм серотонина тесно связан с мегакариоцитами, из которых при прохождении по сосудам малого круга кровообращения отщуровываются тромбоциты, обогащенные серотонином.

Иммунологическая функция легких

Иммунологическая активность органов дыхания проявляется в формировании врожденного, приобретенного иммунитета, и, что существенно отличает респираторную систему от других органов человеческого организма, – это его способность активно поддерживать мукозальный иммунитет. На протяжении всей дыхательной трубки как в ее проксимальных, так и дистальных отделах расположена под базальной мембранной эпителиальной покрова бронх-ассоциированная лимфоидная ткань. Она морфологически оформлена в виде фолликулов, плазматические

клетки которых синтезируют иммуноглобулин (Ig)A. Он, в свою очередь, соединяется с гликопротеином и уже виде секреторного IgA (sIgA) формирует одно из звеньев мукозального иммунитета. Н.О. Крюкова и соавт. изучали его роль у больных с постковидным синдромом, установив дефицит sIgA [18]. Новое поколение вакцин против вируса SARS-CoV-2 направлено на повышение иммунологической активности мукозального иммунитета.

Иммунологические реакции респираторной системы носят гетерогенный характер. При таких заболеваниях, как БА, аллергический ринит и некоторые другие, формируется гиперчувствительность реактивной природы, протекающая с участием IgE. Этот класс Ig является маркером аллергических реакций немедленного типа. При инфекционном процессе, вызванном *M. tuberculosis*, можно наблюдать замедленный тип аллергических реакций, что демонстрируется в реакции Манту или же Диаскин-тесте. Гетерогенная природа иммунопатологических реакций респираторной системы дополняется ее склонностью формировать гранулемы, как это можно наблюдать при саркоидозе, бериллиозе и ингаляционном проникновении в дыхательные пути других солей тяжелых металлов.

Макрофагическая система органов дыхания представлена альвеолярными и интерстициальными макрофагами с доминированием первых. Альвеолярные макрофаги в свою очередь делятся на две подгруппы. M1 участвуют в фагоцитозе частиц, достигших альвеолярного пространства. Они их фагоцитируют и элиминируют при участии лимфатической системы. С поляризацией M2 связывают процесс фиброза легочной ткани. M1 относятся к числу антиген-презентирующих клеток, приводящих к активации T-лимфоцитов [17].

Воспалительная активация нейтрофилов сопровождается высвобождением энзимов с протеазной активностью (трипсин и нейтрофильная эластаза). Они чрезвычайно эффективны в разрушении патогенов, но также и нарушают целостность тканей: например, нейтрофильная эластаза приводит к деградации эластических волокон альвеол, являясь причиной развития эмфиземы. Прогрессирование эмфиземы особенно часто наблюдается в случаях дефицита α -1-антитрипсина. Маркером этого патологического процесса является развитие панацинарной эмфиземы.

Воспалительный статус оценивали по профилю провоспалительных цитокинов (интерлейкины 6, 8, 10, 12, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1b) в КВВ у больных в период обострения ХОБЛ [19]. Маркером тяжести течения заболевания стал фактор некроза опухоли α ; при более тяжелом течении ХОБЛ возрастала концентрация этого цитокина в КВВ, в то время как концентрация других цитокинов снижалась у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Особенно это оказалось заметно у тех больных, которые получали терапию ГКС. Таким образом, профиль цитокинов в КВВ отражает иммунодепрессивное состояние иммунитета у этой категории больных.

Нейроэндокринная функция легких

Респираторная система может рассматриваться и как орган с нейроэндокринной функцией [20]. Легочные нейроэндокринные клетки широко представлены в слизистой респираторного тракта; они содержат нейроэндокринные тельца (neuroepithelial bodies) и в совокупности формируют пульмонарную нейроэндокринную систему. Она играет важную биологическую роль в синтезе аминов (серотонин и др.), пептидов (бомбензин и др.), оказывая влияние на дифференцировку клеток, морфогенез легочной ткани.

Дегрануляция нейроэндокринных клеток происходит в условиях гипоксии; в патологический процесс включаются хеморецепторы и центральные механизмы нервной системы, регулирующие респираторный цикл. Однако следует подчеркнуть, что данная функция легких недостаточно изучена.

Биологические маркеры заболеваний легких

Трансляция данных о НФЛ позволила сформировать в респираторной медицине новое направление – биологические маркеры болезней органов дыхания. Наибольшие успехи достигнуты при изучении NO при целом ряде легочных заболеваний [21]. Как уже выше обсуждалось, NO является высокочувствительным тестом в диагностике БА и аллергического ринита; его концентрация в выдыхаемом воздухе этой группы больных в несколько раз превышает физиологические параметры. При назначении ГКС отмечается прогрессирующее снижение концентрации NO. Таким образом, NO – биологический маркер аллергического воспаления при БА и маркер в оценке эффективности проводимой противовоспалительной терапии. При первичной цилиарной дискинезии, синдроме Картагенера (*situs inversus*) и эссенциальной легочной гипертензии, в отличие от БА и аллергического ринита, отмечаются предельно низкие концентрации NO в выдыхаемом воздухе вплоть до его полного отсутствия. Эти метаболические изменения NO могут интерпретироваться как дисфункция эндотелия сосудов малого круга кровообращения; эндотелий является местом синтеза NO. В последнее время принято производить раздельное измерение NO: фракция верхнего отдела дыхательных путей, альвеолярная и фракция проводящего отдела респираторного тракта. Высокая концентрация NO отмечается при исследовании порции воздуха из орофарингеальной области, а низкая концентрация газа – в альвеолярной порции, поэтому фракционное определение NO в респираторном цикле имеет диагностическое значение.

В патогенезе ХОБЛ лежат два механизма: ОС-НС и нарушение в системе «протеолиз – антипротеолиз» [22]. В работе Z. Borzili и соавт. [23] проведен сравнительный анализ биологических маркеров при ХОБЛ. Авторам удалось установить, что диагностическое значение имеет перекись водорода, отражающая состояние ОС. Этот показатель дополняется исследованием 8-ИП, концентрация которого повышается в КВВ. Нарушение метаболизма NO отмечено у больных с сочетанной патологией, когда ХОБЛ протекала на фоне БА. Нарушение в системе «протеолиз – антипротеолиз» определяется при изучении концентрации трипсина и его ингибитора α -1-антитрипсина, детекция которых может быть произведена в КВВ.

Одним из направлений в изучении НФЛ явилось исследование белков в КВВ. Это научное направление получило название *breath omics*. А.М. Рябконов и соавт. опубликовали данные по исследованию биомаркеров рака легких [24]. Авторы установили, что для рака легких характерно повышение концентрации серин/аргинин, которые предлагаются в качестве биологических маркеров рака легких. Однако следует подчеркнуть, что эти данные носят предварительный характер, но в то же время обнадеживают в создании нового диагностического алгоритма при раке легкого.

Заключение

Органы дыхания обеспечивают вентиляционную, газообменную и гемодинамическую функции респиратор-

ной системы, которые исторически являются наиболее изученными. В последние два десятилетия внимание исследователей привлечено к изучению метаболической, иммунологической и нейроэндокринной функций респираторной системы, данное направление обозначено как НФЛ. Метаболическая функция легких затрагивает такие чувствительные области обмена, как водно-электролитный баланс в гомеостазе организма человека; легочная паренхима участвует в обмене дериватов АК, аминов и многих биологически активных субстратов. Особую роль легочная ткань играет в регуляции ОС и НС; уникальная способность легких проявляется в регуляции липидного обмена. Альвеолярные макрофаги и альвеолоциты 2-го порядка осуществляют синтез и рециркуляцию сурфактанта, который обеспечивает функциональную способность альвеолокапиллярной мембраны в диссоциации кислорода и элиминации двуокси углерода. Органы дыхания являются иммунологически активной системой; они участвуют в аллергических реакциях немедленного и замедленного типов. В легочной паренхиме может формироваться гранулематозный процесс, как это бывает при саркоидозе. Морфогенез иммунокомпетентной легочной ткани включает и организацию бронх-ассоциированной лимфоидной ткани, с которой связывают формирование мукозального иммунитета, одним из маркеров которого является синтез плазматическими клетками лимфоидных узелков sIgA. Мукозальный иммунитет играет важную патогенетическую роль в формировании защиты слизистой респираторного тракта от репликации микроорганизмов, вирусов и грибов. Высокочувствительным биологическим маркером аллергического воспаления является повышение концентрации NO в выдыхаемом воздухе, что получило широкое распространение в диагностике БА и аллергического ринита.

Нейроэпителий слизистой респираторного тракта играет важную роль в дифференцировке клеток и морфогенезе легочной паренхимы. Гипоксическое состояние сопровождается дегрануляцией нейроэпителия и высвобождением аминов и целого ряда пептидов, оказывающих патогенетическое влияние на состояние альвеолокапиллярной мембраны. В последние годы большое внимание сконцентрировано на изучении протеома КВВ и активном поиске биологических маркеров, с помощью которых формируются новые подходы диагностических алгоритмов при таких заболеваниях как БА, ХОБЛ, пневмония и рак легкого. Трансляцию данных по изучению НФЛ возможно осуществить за счет стандартизации методов сбора КВВ, а также анализа воздушного потока при выдохе испытуемого человека.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

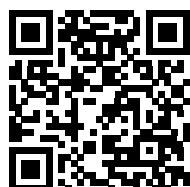
АК – арахидоновая кислота
 АП – альвеолярный протеиноз
 БА – бронхиальная астма
 ГКС – глюкокортикостероиды
 КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха
 НС – нитрозативный стресс
 НФЛ – нереспираторная функция легких
 ОС – окислительный стресс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЦОГ – циклооксигеназа
 ЕРО – Европейское респираторное общество
 Ig – иммуноглобулин
 NO – оксид азота
 sIgA – секреторный иммуноглобулин А
 8-ИП – 8-изопропан

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Das S, Pal M. Review – non-invasive monitoring of human health by exhaled breath analysis. *J Electrochem Soc.* 2020;107(05):302. DOI:10.1149/1945-7111/ab67a6
2. Marshall BE. Non-respiratory functions of the lung. *J Anesthesiol.* 1973;39(6):573-4.
3. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc Natl Sci.* 1971;68:2374. DOI:10.1073/pnas.68.10.2374
4. Busewski B, Keszy M, Ligor T, Amann A. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomed Chromatogr.* 2007;21:553. DOI:10.1002/bmc.835
5. Shaji J, Jadhav D. Breath biomarker for clinical diagnosis and different analysis technique. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2010;1:639.
6. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1600965. DOI:10.1183/13993003.00965-2016
7. Chan HP, Tran V, Lewis C, Thomas PS. Elevated levels of oxidative stress markers in exhaled breath condensate. *J Oncol.* 2009;4(2):172. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181949eb9
8. Chan HP, Yan Liang Y, Yeligar S, Brown LA. Exhaled breath condensate: a promising source for biomarkers of lung diseases. *Scientific World J.* 2012;217518. DOI:10.1100/2012/217518
9. Kuroki Y, Voelker DR. Pulmonary surfactant proteins. *J Biol Chem.* 1994;269:25943-6.
10. Whittsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annu Rev Med.* 2010;61:105-19. DOI:10.1146/annurev.med.60.041807.123500
11. Nikadi PO, Merritt TA, Pillers DA. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism and the role of surfactant in health and disease. *Mol Genet Metabol.* 2009;97(2):95-101. DOI:10.1016/j.ymgme.2009.01.015
12. Whittsett JA, Sthalman MT. Impact of advances in physiology, biochemistry and molecular biology on pulmonary disease in neonates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4):S67-71. DOI:10.1164/ajrcm.157.4.nhlb1-
13. Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Resp Rev.* 2011;20(120):98-107. DOI:10.1183/09059180.00001311
14. Parajpe M, Muller-Goymann CC. Nanoparticle-mediated pulmonary drug delivery: a review. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):5852-73. DOI:10.3390/ijms15045852
15. Jia G, Guo T, Liu L, He C. Observational and genetic evidence reveals the effect of serum lipid levels on COPD risk. *Taylor Francis Group.* 2025;20:2705-14. DOI:10.2147/COPD.5503030
16. Inonu H, Doruk S, Sahin S, et al. Oxidative stress levels in exhaled breath condensate associated with COPD and smoking. *Respir Care.* 2012;57(3). DOI:10.4187/respcare.01302
17. Joseph D, Puttaswamy RK, Krovvidi H. Non-respiratory functions of the lung. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2013;13(3):98-192. DOI:10.1093/bjaceaccp/mks060
18. Крюкова Н.О., Ракунова Е.Б., Костинов М.П., и др. Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19. *Пульмонология.* 2021;31(6):792-8 [Kryukova NO, Rakunova EB, Kostinov MP, et al. Secretory immunoglobulin A of the respiratory system and COVID-19. *Pulmonologiya.* 2021;31(6):792-8 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-6-792-798
19. Sack U. Exhaled breath condensate cytokine in chronic obstructive pulmonary disease. *J RMed.* 2005;99(10):1229-40. DOI:10.1016/j.rmed.2005.02.041
20. Cutz E, Yeger H, Pan J, Ito T. Pulmonary neuroendocrine cell system in health and disease. *Curr Respir Med Rev.* 2008;4:174-86. DOI:10.2174/157339808785161314
21. Dressel H, Muller F, Fisher R, et al. Independent information of nonspecific biomarkers in exhaled breath condensate. *Respiration.* 2010;80:401-9. DOI:10.1159/000319945/
22. Beg M, Alzoghbi M, Abba A, Habib S. Exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary diseases. *Ann Thorac Med.* 2009;4(2). DOI:10.4103/1817-1737.44649
23. Borrili Z, Roy K, Singh D. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. *European Respir J.* 2008;32(2):472-86. DOI:10.1183/09031936.001161107
24. Рябоконе А.М., Анаев Э.Х., Кононихин А.С., и др. Сравнительный протеомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха у пациентов с раком легкого методом масс-спектрометрии высокого разрешения. *Пульмонология.* 2014;(1):5-11 [Ryabokon AM, Anaev EK, Kononikhin AS, et al. Comparative proteomic analysis of exhaled breath condensate in patients with lung carcinoma using high resolution mass-spectrometry. *Pulmonology.* 2014;(1):5-11 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-1-5-11

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2025



OMNIDOCTOR.RU



Комбинированное применение ингаляционного оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с постковидным синдромом

Д.Д. Позднякова^{✉1}, И.А. Баранова¹, В.Д. Селемир², О.С. Медведев³, А.Г. Чучалин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГУП «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», Саров, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Медицинские газы, ингаляционные оксид азота (iNO) и молекулярный водород (iH₂), внедрены в терапию многих нозологий. Их комбинация демонстрирует более эффективный и безопасный результат у пациентов и может стать перспективным направлением в лечении различных заболеваний, в том числе постковидного синдрома (ПКС).

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированной ингаляции NO и H₂ по сравнению с ингаляциями NO и контролем у пациентов с респираторными нарушениями при ПКС.

Материалы и методы. В проспективном открытом контролируемом исследовании в параллельных группах приняли участие 60 пациентов с ПКС (18/42 – мужчины/женщины, средний возраст – 58,1±12,9 года). Выделено 3 группы: 1-я (n=20) – курс iNO/iH₂; 2-я (n=20) – курс iNO; 3-я (n=20) – группа контроля. Продолжительность ингаляции через носовую канюлю – 90 мин (поток – 4 л/мин, концентрация iH₂ <4%, iNO – 60 ppm). Курс – 10 дней. Оценивали клинические симптомы (дневник самоконтроля, опросники Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, «Язык одышки», Fatigue Assessment Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, The Short Form-36 Health Status Survey), Тест 6-минутной ходьбы, показатели окислительного статуса организма в сыворотке крови и микроциркуляторного кровообращения в бульбарной конъюнктиве.

Результаты. Курс iNO/iH₂ и iNO привел к регрессу клинических проявлений ПКС (одышка, кашель, утомляемости), повысил физический и психоэмоциональный компоненты качества жизни и способствовал улучшению микроциркуляторного кровообращения (увеличение диаметра и объемной скорости в венах) в сравнении с группой контроля (p<0,05). На фоне комбинированной терапии произошло увеличение пройденной дистанции по Тесту 6-минутной ходьбы и снижение количества активных форм кислорода в сравнении с группами iNO и контроля (p<0,05). Развития серьезных нежелательных явлений не отмечено.

Заключение. Исследование демонстрирует преимущество курса iNO/iH₂ в сравнении с iNO и контролем в реабилитационной программе пациентов с ПКС. Доказана безопасность и эффективность курса iNO/iH₂ в виде регресса клинических проявлений ПКС, улучшения качества жизни, толерантности к физической нагрузке, параметров микроциркуляции, восстановления окислительного статуса организма.

Ключевые слова: NO, оксид азота, H₂, молекулярный водород, постковидный синдром, окислительный стресс, микроциркуляция

Для цитирования: Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д., Медведев О.С., Чучалин А.Г. Комбинированное применение ингаляционного оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с постковидным синдромом. Терапевтический архив. 2026;98(3):147–153. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203537

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

Введение

Интерес к применению медицинских газов (МГ), в частности оксида азота (NO) и молекулярного водорода (H₂), неуклонно растет. Они зарекомендовали себя в терапии различных патологий [1–7], поскольку способны не только уменьшить клиническую симптоматику, но и воздействовать на ключевые звенья патогенеза.

До сих пор полностью не решен вопрос о разработке эффективных методов реабилитации пациентов с постковид-

ным синдромом (ПКС), развивающимся у 10–20% лиц [8], перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Применение комбинации ингаляций NO (iNO) и H₂ (iH₂) могло бы повлиять на ключевые механизмы ПКС, включающие эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс [9–14].

Идея применения комбинированной ингаляционной терапии основана на опыте предшествующих многолетних клинических исследований по изучению МГ. Разработка концепции и инженерного решения объединения NO и H₂

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Позднякова Дарья Дмитриевна – ассистент каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: daryapozdn@yandex.ru

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Селемир Виктор Дмитриевич – чл.-кор. РАН, д-р физ.-мат. наук, зам. научного рук. по электрофизическому направлению ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ

Медведев Олег Стефанович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

[✉]Darya D. Pozdnyakova. E-mail: daryapozdn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7410-4297

Irina A. Baranova. ORCID: 0000-0002-2469-7346

Victor D. Selemir. ORCID: 0000-0001-7331-2679

Oleg S. Medvedev. ORCID: 0000-0001-8942-4851

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

The combined use of inhaled nitric oxide and molecular hydrogen in patients with post-COVID-19 syndrome

Darya D. Pozdnyakova^{✉1}, Irina A. Baranova¹, Victor D. Selemir², Oleg S. Medvedev³, Alexander G. Chuchalin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics (RFNC-VNIIEF), Sarov, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Medical gases, inhaled nitric oxide (iNO) and molecular hydrogen (iH₂), have been used in the therapy for various medical conditions. When combined, these gases have shown to be more effective and safer for patients, and may become a promising treatment option for various diseases post-COVID-19 syndrome (PS).

Aim. To compare the efficacy and safety of combined therapy iNO/iH₂ with monotherapy iNO and a control group in patients with respiratory disorders during with PS.

Materials and methods. A prospective, open-label, controlled trial involving 60 patients with PS was conducted in parallel groups (the mean age of the participants was 58.1±12.9 years, and the sample consisted of 18 men and 42 women). The participants were randomly assigned to 3 groups: 1 (n=20) – iNO/iH₂ treatment; 2 (n=20) – only iNO treatment; and 3 (n=20) – control group. The duration of treatment was 10 days, and the treatment involved inhalation through a nasal cannula for 90 minutes (flow rate of 4 liters per minute, iH₂ concentrations <4%, iNO – 60 ppm). Clinical outcomes were assessed using self-observation diaries, Modified Medical Research Council Dyspnea Scale questionnaires, the "Language of Dyspnea" Scale, Fatigue Assessment Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, and Short Form-36 Health Status Survey questionnaires. Additionally, a 6-Minute Walk Test was performed, and indicators of oxidative status in blood serum and microcirculation in the bulbar conjunctiva were measured.

Results. The course of iNO/iH₂ and iNO led to regression of the clinical manifestations of PS (dyspnea, cough, fatigue), improved the physical and psychological component of quality of life, and contributed to improvement in microcirculation (increased venule diameter and velocity) compared to the control group (p<0.05). In combination therapy, there was an increase in distance traveled by 6-minute walk test and decrease in reactive oxygen species compared to iNO and control groups (p<0.05). No serious adverse events were noted.

Conclusion. The study demonstrates the advantage of the iNO/iH₂ course in comparison with iNO and control in the rehabilitation program of patients with PS. The safety and effectiveness of the iNO/iH₂ course has been proven in the form of regression of clinical manifestations of PS, improvement of quality of life, exercise tolerance, microcirculation parameters, and restoration of the oxidative status of the body.

Keywords: NO, nitric oxide, H₂, molecular hydrogen, post-acute-COVID-19 syndrome, oxidative stress, microcirculation

For citation: Pozdnyakova DD, Baranova IA, Selemir VD, Medvedev OS, Chuchalin AG. The combined use of inhaled nitric oxide and molecular hydrogen in patients with post-COVID-19 syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2026;98(3):147–153.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203537

в единую газовую смесь была осуществлена благодаря консультации с ведущими учеными нашей страны. Исследователями ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ разработана экспериментальная модель, сочетающая в себе генератор ингаляционного NO «Тианокс» (АИТ-NO-01 ТУ 32.50.21-001-07623615-2017, РУ №РЗН 2020/10977 от 22.06.2020 [15]) и генератор молекулярного водорода «Кулон». Настоящая работа представляет результат первого в мире клинического исследования по применению комбинации iNO/iH₂ у пациентов с ПКС. Исследование разрешено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) №226 от 20.02.2023.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинированной ингаляции NO и H₂ по сравнению с ингаляциями NO и контролем у пациентов с респираторными нарушениями при ПКС.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах.

Участники исследования. Нами скринированы 122 пациента.

Критерии включения:

- 1) пациенты с клиникой респираторных нарушений при ПКС (согласно определению Всемирной организации здравоохранения);
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) информированное добровольное согласие (ИДС) на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) хронические заболевания, респираторные патологии и заболевания ЛОР-органов;

- 2) другие декомпенсированные хронические заболевания и острые инфекции (выздоровление не ранее 4 нед до начала исследования);
- 3) онкологический процесс;
- 4) сопутствующая терапия антиоксидантами, донаторами NO (например, нитроглицерином), препаратами, повышающими уровень гемоглобина (например, лидокаином, Викасолом, сульфаниламидами);
- 5) беременность и кормление грудью;
- 6) выраженные гемодинамические нарушения.

В ходе детального анализа критериев включения/невключения в исследование вошли 60 человек. Все пациенты с ПКС в равной степени разделены на 3 группы терапии: участники 1-й группы (n=20) принимали комбинированную терапию iNO/iH₂, 2-й группы (n=20) – iNO, пациенты 3-й группы (n=20) составили группу контроля (рис. 1). Все участники исследования продолжили получать симптоматическую терапию (противокашлевые, мукоактивные и бронхолитические средства) вкупе с методами физической реабилитации (лечебной физической культуры, дыхательными упражнениями) в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [16].

Ингаляционная терапия продолжалась 10 дней. Ежедневно в течение 90 мин через носовую канюлю пациенты получали iNO (60 ppm) с iH₂ или без таковой (4 л/мин, концентрация <4% в газовой смеси). На 7 и 60-й день после завершения курса терапии проводили мониторинг состояния пациентов с помощью методов телемедицины.

Методы исследования. До начала обследования все пациенты ознакомились и подписали ИДС. В 1-й и заключительный дни исследования проводили клинический осмотр, пациенты самостоятельно отвечали на вопросы шкал и

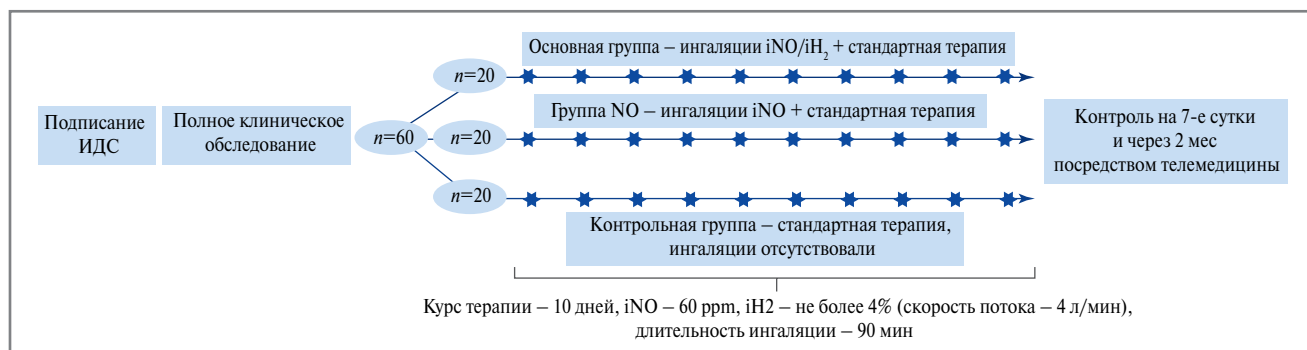


Рис. 1. Схема протокола исследования.

Fig. 1. Scheme of the research protocol.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Table 1. Clinical characteristics of groups

Характеристика	Группа		
	iNO/iH ₂ (n=20)	iNO (n=20)	контроля (n=20)
Пол, абс. (%)			
мужчины	8 (40)	6 (30)	4 (20)
женщины	12 (60)	14 (70)	16 (80)
Возраст, лет, M±SD	60,1±10,7	58,4±12,9	55,2±14,9
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]	32,95 [29,05; 35,08]**	28,20 [25,55; 33,05]	28,10 [25,63; 31,45]
Длительность ПКС, дни, M±SD	624,6±243,4*	794,1±257,8	767,4±265,3

* $p < 0,05$ – достоверная разница с группой iNO; ** $p < 0,05$ – достоверная разница с контрольной группой.

опросников: Модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки («Язык одышки») – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), Шкалы оценки усталости – Fatigue Assessment Scale (FAS), Опросника для оценки качества жизни пациента SF-36 – Short Form-36 Health Status Survey (SF-36), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Для мониторинга динамики клинических нарушений ПКС нами разработан дневник самоконтроля – при помощи Визуальной аналоговой шкалы пациенты самостоятельно ежедневно определяли наличие и степень выраженности клинических признаков ПКС от «0» до «10». С помощью Теста 6-минутной ходьбы (6-МТ) (прибор Medical International Research, Италия) определяли пройденную дистанцию, минимальную (SatMin) и среднюю (SatMed) величины периферической сатурации по данным пульсоксиметрии, максимальную частоту сердечных сокращений (ЧСС_{max}).

Оценивали маркеры окислительного стресса (Free Oxygen Radicals Test – FORT) и общей антиоксидантной способности организма (Free Oxygen Radicals Defence – FORD) в сыворотке крови на портативном газоанализаторе FORM Plus (Callegari, Италия), регистрационное удостоверение на тесты №ФСН 2010/07513.

Микроциркуляторный кровоток бульбарной конъюнктивы (размер артериол и венул, скорость кровотока в них, наличие сладжей эритроцитов, стаз) оценивали на компьютерном капилляроскопе «ОКО» (патент №132699, автор прибора – Т.С. Хейло). Исследование проводили не только для диагностики нарушений, но и подбора индивидуальной дозы NO. Если через 15 мин ингаляции наблюдалось увеличение показателей, то ответ считался положительным. Таким образом подобрана доза iNO 60 ppm.

Нежелательные явления (НЯ) охарактеризованы по степени тяжести («легкая», «средней тяжести», «тяжелая») и связи с терапией («высоковероятная/определенная», «вероятная», «возможная», «маловероятная», «несвязанная», «неизвестная»).

Обработка полученных данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics (версия 23, США). Проведена оценка соответствия нормальности распределения признаков. Результаты представлены в виде средних величин (M±SD) либо медианы – Me [25-й; 75-й квартили]. Сравнение групп между собой по качественным показателям проводили с помощью критерия χ^2 , по количественным данным – с помощью t -теста Стьюдента или критерия Манна–Уитни.

Результаты

Общая характеристика больных

Всего обследованы 18 мужчин и 42 женщины (средний возраст – 58,1±12,9 года). Продолжительность ПКС в среднем составила 728,7±262,3 дня. Пациенты различных групп не отличались по возрасту, полу, степени тяжести COVID-19, длительности сохраняющихся симптомов, исходным показателям функции легких, показателям микроциркуляции и окислительного статуса ($p > 0,05$; табл. 1).

Динамический мониторинг клинических проявлений ПКС

Динамический мониторинг клинических проявлений ПКС проводили по данным дневника самоконтроля. В группах iNO/iH₂ и iNO отмечен значимый регресс одышки, кашля, утомляемости, учащенного сердцебиения, головокружения в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$; рис. 2).

Таблица 2. Параметры FORT и FORD в сыворотке крови у пациентов с ПКС

Table 2. Markers of FORT and FORD in blood serum in patients with post-COVID-19 syndrome

Показатель	Группа		
	iNO/iH ₂ (n=20)	iNO (n=20)	контроля (n=20)
FORT исх., Ед FORT	595,0 [555,0; 600,0]	600,0 [524,0; 600,0]	600,0 [516,5; 600,0]
FORT после лечения, Ед FORT	409,0 [346,5; 493,0]*#	591,0 [449,3; 600,0]	597,5 [507,5; 600,0]
FORD исх., ммоль/л экв. Тролокса	1,7 [1,5; 1,8]	1,6 [1,3; 1,7]	1,5 [1,4; 1,7]
FORD после лечения, ммоль/л экв. Тролокса	1,4 [1,3; 1,6]*#	1,5 [1,3; 1,6]	1,5 [1,4; 1,8]

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверная разница от исходных величин; # $p < 0,05$ – достоверность различий с контрольной группой; * $p < 0,05$ – достоверная разница с группой iNO. Референсные значения FORD: 1,07–1,53 ммоль/л экв. Тролокса, FORT: <310 Ед FORT.

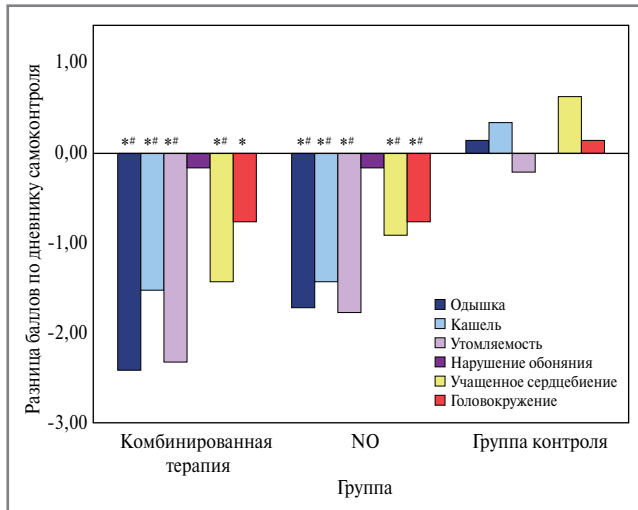


Рис. 2. Динамика баллов дневника самоконтроля.

Примечание. Здесь и далее на рис. 3, 4: * $p < 0,05$ – достоверная разница от исходных величин; # $p < 0,05$ – достоверная разница с контрольной группой. Представлена разница между баллами в конце исследования и исходными баллами.

Fig. 2. Dynamics of self-observation diary scores.

Кроме того, ингаляционная терапия привела к достоверному снижению баллов по mMRC, FAS, по компонентам тревоги и депрессии HADS и увеличению баллов по обоим компонентам качества жизни в опроснике SF-36 ($p < 0,05$; рис. 3, 4). Различий между группами ингаляционной терапии не выявлено ($p > 0,05$).

Только в группе терапии iNO/iH₂ произошло достоверное увеличение пройденной дистанции в 6-МТ в среднем на 44,7±41,5 м ($p < 0,05$) в сравнении с группами iNO и контроля.

У всех пациентов установлен высокий уровень FORT в сыворотке крови. В большинстве случаев это сочеталось с увеличением FORD. После курса iNO/iH₂ наблюдалось достоверное снижение FORT и нормализация FORD, в других группах лечения показатели остались на уровне исходных значений (табл. 2).

По данным капилляроскопии после курса ингаляций (iNO/iH₂ и iNO) отмечалось статистически значимое увеличение диаметра и объемной скорости кровотока в венах в сравнении с группой контроля (табл. 3). Различий между группами iNO/iH₂ и iNO не выявлено ($p > 0,05$).

НЯ (табл. 4) имели неспецифический характер, классифицировались как реакции легкой степени тяжести и не повлияли на продолжение терапии. Связь с терапией опре-

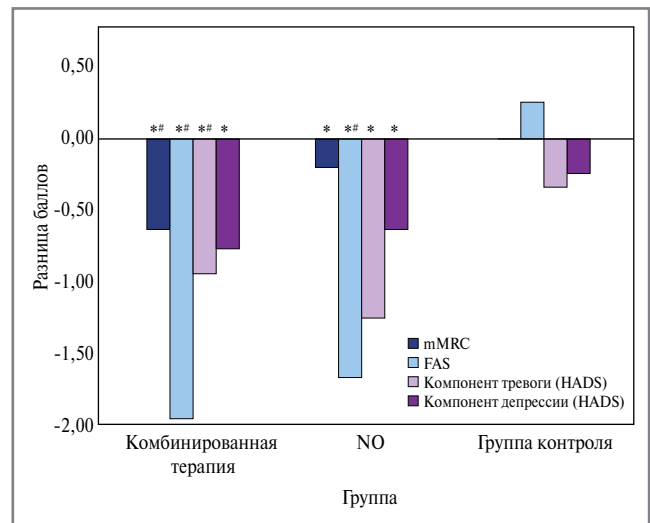


Рис. 3. Динамика баллов шкал и опросников.

Fig. 3. Dynamics of scores on scales and questionnaires.

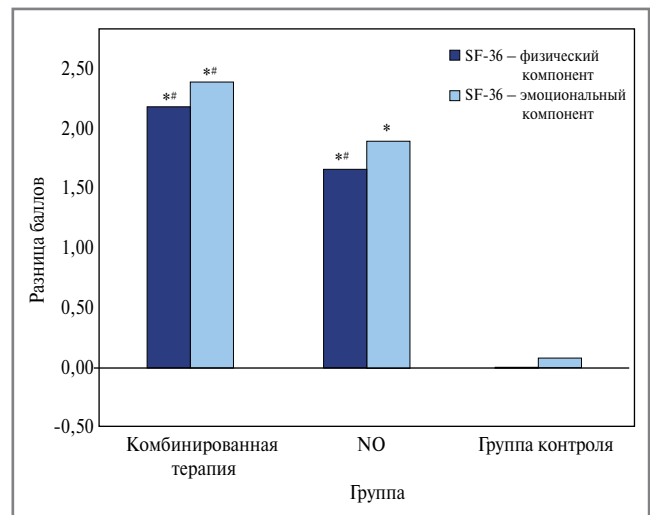


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни.

Fig. 4. Dynamics of quality of life indicators.

делена как «маловероятная» или «возможная». Частота НЯ не отличалась между группами iNO/iH₂ и iNO ($p > 0,05$).

На 7 и 60-й день после окончания курса лечения эффект проводимой терапии сохранялся, отдаленные НЯ не зарегистрированы.

Таблица 3. Показатели микроциркуляции в динамике у пациентов с ПКС
Table 3. Microcirculation parameters in dynamics in patients with post-COVID-19 syndrome

Показатель	Группа		
	iNO/iH ₂ (n=20)	iNO (n=20)	контроля (n=20)
<i>Исходные показатели</i>			
Объемная скорость в АО, мкм ³ /с	39053,0 [20803,8; 56139,0]	31005,5 [16754,5; 52985,8]	31085,0 [16829,0; 66823,8]
Объемная скорость в ВО, мкм ³ /с	92618,5 [72993,5; 167749,5]	115653,5 [77492,8; 166955,5]	125376,0 [84639,5; 149019,5]
Диаметр АО, мкм	9,0 [7,0; 13,0]	11,0 [9,0; 12,0]	9,0 [7,0; 12,0]
Диаметр ВО, мкм	17,0 [15,0; 19,5]	18,0 [15,3; 19,0]	18,5 [17,0; 19,8]
<i>Показатели после курса терапии</i>			
Объемная скорость в АО, мкм ³ /с	42618,0 [29867,8; 67631,8]	44204,5 [17757,0; 85448,8]	32434,0 [18103,8; 48239,5]
Объемная скорость в ВО, мкм ³ /с	198883,0 [157822,5; 257694,0]**	207616,5 [147127,5; 252480,3]**	122906,0 [74746,5; 195596,5]
Диаметр АО, мкм	9,5 [8,0; 11,8]	10,5 [7,3; 12,8]	9,0 [8,0; 10,8]
Диаметр ВО, мкм	19,0 [18,0; 21,0]*	18,0 [11,5; 19,0]*	18,0 [15,0; 19,8]

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверная разница от исходных величин; ** $p < 0,001$ – достоверная разница от исходных величин; * $p < 0,05$ – достоверная разница с контрольной группой. АО – артериальный отдел, ВО – венозный отдел.

Таблица 4. Нежелательные реакции, абс. (%)
Table 4. Adverse events, abs. (%)

НР	Всего (n=60)	Группа		
		iNO/iH ₂ (n=20)	iNO (n=20)	контроля (n=20)
Головокружение	4 (6,7)	2 (10,0)	2 (10,0)	0
Головная боль	2 (3,3)	1 (5,0)	1 (5,0)	0
Умеренный сухой кашель	5 (8,3)	2 (10,0)	3 (15,0)	0
«Сухость» слизистой носа	3 (5,0)	0	3 (15,0)	0

Обсуждение

Решение о комбинированном применении iNO и iH₂ в реабилитационной программе для пациентов с ПКС принято не случайно.

В настоящее время выделяют несколько патофизиологических механизмов развития ПКС. Среди них значимую роль играют окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция [9–14].

iNO способен снизить выраженность эндотелиальной дисфункции [9–11], возникающей при ряде патологических состояний, в том числе при COVID-19 [9–14]. Он оказывает положительный эффект на микроциркуляцию [9–11] и уменьшает гемодинамические нарушения. Эти свойства iNO позволяют активно применять его при лечении ряда заболеваний, в том числе критических состояний новорожденных [17, 18], во время операций с применением искусственного кровообращения [7] и трансплантации легких [5]. Доказано эффективное воздействие iNO в терапии легочной артериальной гипертензии [3, 17] за счет вазодилатирующего эффекта на сосуды малого круга кровообращения [19, 20]. iNO обладает противомикробным [21–23] и противовирусным свойствами [19, 20, 24], снижает избыточное образование цитокинов [25]. В нашем

исследовании у пациентов с ПКС курс iNO способствовал значимому уменьшению одышки, увеличению толерантности к физической нагрузке и улучшению параметров микроциркуляции, что подтверждает результаты ранее проведенного исследования [26].

H₂ является антиоксидантом и способен влиять на окислительный стресс [27] – один из ведущих механизмов развития ПКС. Кроме того, он оказывает антиапоптотический, противовоспалительный эффекты и способен регулировать клеточный цикл [28–30]. H₂ избирательно реагирует с высокотоксичными радикалами, такими как гидроксильный радикал и пероксинитрит, и сохраняет реакционную способность других полезных окислителей [31, 32]. В клинических исследованиях показано, что курс iH₂ приводит к повышению толерантности к физическим нагрузкам и увеличению функциональных легочных показателей [6], а также уменьшает проявление гипоксемии, внутрилегочного шунтирования и выраженности эндотелиальной дисфункции [33]. В нашем исследовании добавление iH₂ к iNO потенциально защищало от развития нитрозативного стресса. У всех пациентов, получавших iNO/iH₂, отмечены снижение маркеров окислительного стресса и нормализация уровня антиоксидантной защиты.

Опубликован ряд экспериментальных работ на лабораторных животных по комбинированному использованию NO и H₂. В одной из них при сочетанной ингаляции NO (80 ppm) и 2% H₂ в сравнении с моноингаляцией NO в течение 35 мин показано сокращение зоны ишемии миокарда и уменьшение синтеза миокардиального нитротирозина, что предотвращало снижение сердечного выброса. За счет включения в ингаляционную смесь водорода отмечено уменьшение уровня активных форм кислорода [34].

В другом эксперименте продемонстрировано, что добавление 2% H₂ в качестве антиоксиданта во время ингаляций 20 ppm NO приводило к уменьшению воспаления в легочной ткани, вызванного введением липополисахаридов, и предотвращало развитие нитрозативного стресса [35].

Перед применением ингаляций iNO/iH₂ у пациентов с ПКС проведено исследование на здоровых добровольцах.

Однократная ингаляция в течение 90 мин через носовые канюли (4 л/мин, концентрация iNO – 60 ppm, iH₂ – не более 4% в газовой смеси) не привела к изменению клинических, лабораторных и инструментальных показателей [36]. Полученные данные о безопасности позволили нам приступить к исследованию пациентов с ПКС.

Ранее нами опубликованы данные об эффективности iNO/iH₂ в сравнении с контролем у пациентов с ПКС [37]. В данной работе мы демонстрируем, что курс iNO/iH₂ более эффективен по сравнению с ингаляциями NO за счет увеличения толерантности к физическим нагрузкам и снижения маркеров окислительного стресса. В обеих группах ингаляций уменьшилась выраженность клинических проявлений ПКС и улучшились параметры микроциркуляции. Впервые метод капилляроскопии бульбарной конъюнктивы применен для оценки ответа на терапию iNO и подбора ее индивидуальной дозы.

Безусловно, исследование имеет определенные недостатки. Это было не слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, что снижает уровень доказательности данных. Однако применение плацебо затруднено при ингаляциях МГ, поскольку генераторы, осуществляющие подачу обычного воздуха через носовые канюли, на данном этапе отсутствуют.

Заключение

Таким образом, полученные результаты демонстрируют эффективность воздействия iNO/iH₂ на клинические показатели, параметры окислительного стресса и микроциркуляции у пациентов с ПКС.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) (№226 от 20.02.2023). Одобрение и процедура проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University) (Minutes No. 226 from 20.02.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ИДС – информированное добровольное согласие
МГ – медицинский газ
НЯ – нежелательное явление
ПКС – постковидный синдром
FAS (Fatigue Assessment Scale) – Шкала оценки усталости
H₂ – молекулярный водород
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

iH₂ – ингаляционный молекулярный водород
iNO – ингаляционный оксид азота
mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – Модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки
NO – оксид азота
SF-36 (The Short Form-36 Health Status Survey) – Опросник для оценки качества жизни пациента

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chuang HJ, Lin CW, Hsiao MY, et al. Long COVID and rehabilitation. *J Formos Med Assoc.* 2024;123(Suppl. 1):S61-9. DOI:10.1016/j.jfma.2023.03.022
- Kamenshchikov NO, Berra L, Carroll RW. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines.* 2022;10(2):369. DOI:10.3390/biomedicines10020369
- Cameli P, Bargagli E, Bergantini L, et al. Extended exhaled nitric oxide analysis in interstitial lung diseases: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6187. DOI:10.3390/ijms21176187
- Khor YH, Adegunsoye A. Inhaled nitric oxide for fibrotic interstitial lung disease: A step forward. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(4):536-8. DOI:10.1513/AnnalsATS.202110-1160ED
- Талызин А.М., Журавель С.В., Хубутия М.Ш., и др. Оценка эффективности оксида азота при двусторонней трансплантации легких. *Трансплантология.* 2022;14(2):132-41 [Talyzin AM, Zhuravel SV, Khubutiya MSh, et al. Assessing the nitric oxide efficacy in bilateral lung transplantation. *Transplantologia. The Russian Journal of Transplantation.* 2022;14(2):132-41]. DOI:10.23873/2074-0506-2022-14-2-132-141
- Botek M, Krejčí J, Valenta M, et al. Molecular hydrogen positively affects physical and respiratory function in acute post-COVID-19 patients: A new perspective in rehabilitation. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):1992. DOI:10.3390/ijerph19041992
- Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е., и др. Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением. *Пульмонология.* 2024;34(3):364-74 [Pichugin VV, Domnin SE, Bautin AE, et al. The influence of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the functional and morphological state of the lungs, markers of myocardial damage and clinical outcomes in cardiopulmonary bypass. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):364-74 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374
- COVID-19: Clinical presentation and diagnosis of adults with persistent symptoms following acute illness ("long COVID"). UpToDate. Available at:

- https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-presentation-and-diagnosis-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid?search=long%20covid&source=search_result&selectedTitle=1%7E148&usage_type=default&display_rank=1#H1200905678. Accessed: 03.10.2024.
9. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456-74. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
 10. Hattori Y, Hattori K, Machida T, Matsuda N. Vascular endotheliitis associated with infections: Its pathogenetic role and therapeutic implication. *Biochem Pharmacol.* 2022;197:114909. DOI:10.1016/j.bcp.2022.114909
 11. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. DOI:10.1038/s41401-022-00998-0
 12. Bhowal C, Ghosh S, Ghatak D, De R. Pathophysiological involvement of host mitochondria in SARS-CoV-2 infection that causes COVID-19: A comprehensive evidential insight. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(6):1325-43. DOI:10.1007/s11010-022-04593-z
 13. Mikuteit M, Baskal S, Klawitter S, et al. Amino acids, post-translational modifications, nitric oxide, and oxidative stress in serum and urine of long COVID and ex COVID human subjects. *Amino Acids.* 2023;55(9):1173-88. DOI:10.1007/s00726-023-03305-1
 14. Noonong K, Chatatikun M, Surinkae S, et al. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial ROS storms in long COVID pathogenesis. *Front Immunol.* 2023;14:1275001. DOI:10.3389/fimmu.2023.1275001
 15. Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширшин А.С. Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота («Тянокс»). *Пульмонология.* 2024;34(3):409-16 [Selemir VD, Buranov SN, Shirshin AS. Modern engineering solutions for an original domestic nitric oxide generator ("Tianox"). *Pulmonologiya.* 2024;34(3):409-16 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-409-416]
 16. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия.* 2022;1(Прил.):1-147 [Metodicheskie rekomendatsii «Osobennosti techeniia Long-COVID-infektsii. Terapevticheskie i reabilitatsionnye meropriiatiia». *Terapiia.* 2022;1(Pril.):1-147 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147
 17. Cookson MW, Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension. *Clin Perinatol.* 2024;51(1):95-111. DOI:10.1016/j.clp.2023.11.001
 18. Буров А.А., Зубков В.В. Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных и недоношенных детей. *Пульмонология.* 2024;34(3):340-9 [Burov AA, Zubkov VV. Nitric oxide in the treatment of critical conditions in newborns and premature infants. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):340-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-340-349
 19. Ванин А.Ф. Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных. *Пульмонология.* 2024;34(3):311-25 [Vanin AF. The influence of exogenous and endogenous nitric oxide on the human and animal body. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):311-25 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325
 20. Ванин А.Ф., Пекшев А.В., Вагаров А.Б., и др. Газообразный оксид азота и динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами как предполагаемые лекарственные средства, способные купировать COVID-19. *Биофизика.* 2021;66(1):183-94 [Vanin AF, Pekshev AV, Vagarov AB, et al. Gaseous nitrogen oxide and dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as potential medicines that can relieve COVID-19. *Biophysics.* 2021;66(1):183-94 (in Russian)]. DOI:10.31857/S0006302921010208
 21. Bartley BL, Gardner KJ, Spina S, et al. High-dose inhaled nitric oxide as adjunct therapy in cystic fibrosis targeting Burkholderia multivorans. *Case Rep Pediatr.* 2020;2020:1536714. DOI:10.1155/2020/1536714
 22. Goldbart A, Gatt D, Golan Tripto I. Non-tuberculous mycobacteria infection treated with intermittently inhaled high-dose nitric oxide. *BMJ Case Rep.* 2021;14(10):e243979. DOI:10.1136/bcr-2021-243979
 23. Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Ярошецкий А.И., и др. Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: пилотное исследование. *Пульмонология.* 2024;34(3):417-26 [Tsareva NA, Nekludova GV, Yaroshetskiy AI, et al. Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: A pilot study. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):417-26 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-417-426
 24. Xiao S, Yuan Z, Huang Y. The potential role of nitric oxide as a therapeutic agent against SARS-CoV-2 infection. *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17162. DOI:10.3390/ijms242417162
 25. Kaplish D, Vagha JD, Meshram RJ, Lohiya S. A comprehensive review of inhaled nitric oxide therapy: Current trends, challenges, and future directions. *Cureus.* 2024;16(2):e53558. DOI:10.7759/cureus.53558
 26. Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19. *Пульмонология.* 2024;34(3):454-63 [Nguyen HC, Pozdnyakova DD, Baranova IA, Chuchalin AG. Use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):454-63 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-4305
 27. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* 2007;13(6):688-94. DOI:10.1038/nm1577
 28. Chen H, Mao X, Meng X, et al. Hydrogen alleviates mitochondrial dysfunction and organ damage via autophagy mediated NLRP3 inflammasome inactivation in sepsis. *Int J Mol Med.* 2019;44(4):1309-24. DOI:10.3892/ijmm.2019.4311
 29. Li H, Ma HY, Hua WL, et al. Trend of research on the medical use of molecular hydrogen: A bibliometric analysis. *Med Gas Res.* 2023;13(4):212-8. DOI:10.4103/2045-9912.344980
 30. Sano M, Tamura T. Hydrogen gas therapy: From preclinical studies to clinical trials. *Curr Pharm Des.* 2021;27(5):650-8. DOI:10.2174/1381612826666201221150857
 31. Alwazeer D, Liu FF, Wu XY, LeBaron TW. Combating oxidative stress and inflammation in COVID-19 by molecular hydrogen therapy: Mechanisms and perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5513868. DOI:10.1155/2021/5513868
 32. Sano M, Suzuki M, Homma K, et al. Promising novel therapy with hydrogen gas for emergency and critical care medicine. *Acute Med Surg.* 2017;5(2):113-8. DOI:10.1002/ams2.320
 33. Шогенова Л.В., Туе Т.Ч., Крюкова Н.О., и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(6):2986 [Shogenova LV, Truong TT, Kryukova NO, et al. Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(6):2986 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2986
 34. Shinbo T, Kokubo K, Sato Y, et al. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(4):H542-50. DOI:10.1152/ajpheart.00844.2012
 35. Liu H, Liang X, Wang D, et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock.* 2015;43(5):504-11. DOI:10.1097/SHK.0000000000000316
 36. Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности. *Пульмонология.* 2024;34(1):42-9 [Pozdnyakova DD, Baranova IA, Selemer VD, Chuchalin AG. Combination therapy with medical gases (nitric oxide and molecular hydrogen): Safety assessment. *Pulmonologiya.* 2024;34(1):42-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49
 37. Позднякова Д.Д., Бахарева Т.А., Баранова И.А., и др. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода. *Терапевтический архив.* 2024;96(3):260-5 [Pozdnyakova DD, Bakhareva TA, Baranova IA, Selemer VD, Chuchalin AG. Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(3):260-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202639

Статья поступила в редакцию/The article received: 16.09.2025



OMNIDOCTOR.RU

Особенности нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанием идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких

Н.В. Марков^{✉1}, Н.А. Ходорик¹, М.М. Илькович¹, Л.Н. Новикова¹, Ю.Д. Рабик¹, Е.В. Привалова², Н.Т. Панина¹, А.Н. Куликов¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Выявить особенности изменений показателей функции внешнего дыхания и динамику этих изменений у больных с сочетанием идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и эмфиземы легких (СЛФЭ).

Материалы и методы. Представлены результаты исследования функции внешнего дыхания у 44 пациентов с сочетанием признаков ИЛФ и эмфиземы легких. В контрольную группу включен 41 пациент с ИЛФ без эмфиземы. Исследование функции дыхания включало измерение статических легочных объемов и емкостей, скоростных показателей, реакции дыхательных путей на ингаляцию бронхорасширяющего препарата, диффузионной способности легких и параметров газообмена.

Результаты. При СЛФЭ показатели спирометрии, такие как жизненная емкость легких – ЖЕЛ ($p=0,003$), форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ ($p=0,003$), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ ($p=0,02$), были достоверно выше, чем при ИЛФ. Такие же различия наблюдались и в группе пациентов с тяжелой одышкой ($p=0,029$, $0,019$, $0,032$ соответственно). Соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ при СЛФЭ было достоверно ниже ($p=0,013$). Исследование легочных объемов и емкостей методом бодиплетизмографии позволило выявить при СЛФЭ более высокие значения общей емкости легких ($p=0,002$) и функциональной остаточной емкости легких ($p=0,01$). При СЛФЭ значения альвеолярного объема (VA) были достоверно выше ($p=0,046$), а соотношение диффузионной способности легких по монооксиду углерода – DL_{CO}/VA преобладало при ИЛФ ($p=0,013$). DL_{CO} у пациентов с тяжелой одышкой была одинаково низкой в обеих группах. Отмечалась ее корреляция со степенью тяжести одышки. Статистически значимых различий между скоростью снижения ФЖЕЛ, DL_{CO} и других параметров за время наблюдения не выявлено.

Заключение. При СЛФЭ результаты спирометрии и бодиплетизмографии не соответствуют клинической выраженности одышки и не отражают функциональные нарушения в полной мере, что может затруднять оценку тяжести заболевания. Измерение DL_{CO} и ее составляющих является важным методом определения степени тяжести функциональных расстройств у пациентов с СЛФЭ.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, эмфизема легких, сочетание легочного фиброза и эмфиземы, функция внешнего дыхания

Для цитирования: Марков Н.В., Ходорик Н.А., Илькович М.М., Новикова Л.Н., Рабик Ю.Д., Привалова Е.В., Панина Н.Т., Куликов А.Н. Особенности нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанием идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких. Терапевтический архив. 2026;98(3):154–161. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203538

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Марков Никита Владимирович – врач-пульмонолог отделения респираторной терапии Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: markovnik1195@gmail.com

Ходорик Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, доц. каф. пульмонологии фак-та послевузовского образования ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Илькович Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии фак-та послевузовского образования, дир. Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Новикова Любовь Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии фак-та послевузовского образования ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Рабик Юлия Дмитриевна – канд. мед. наук, ассистент каф. функциональной диагностики, зав. отд-нием функциональной диагностики №2 ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Привалова Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики амбулаторно-консультативного отд-ния №2 Экспертного центра по профилю «Пульмонология» СПб ГБУЗ «ГМПБ №2»

Панина Надежда Тимофеевна – канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отд-нием Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Куликов Александр Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

[✉]Nikita V. Markov. E-mail: markovnik1195@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6992-0169

Natalia A. Khodorik. ORCID: 0009-0004-6432-7683

Mikhail M. Ilkovich. ORCID: 0000-0001-5191-445X

Lubov N. Novikova. ORCID: 0000-0001-9064-1554

Iuliia D. Rabik. ORCID: 0000-0002-7114-8489

Elena V. Privalova. ORCID: 0009-0005-2538-3567

Nadezhda T. Panina. ORCID: 0009-0000-7368-9396

Alexandr N. Kulikov. ORCID: 0000-0002-4544-2967

Analysis of external respiratory function disturbances in combined pulmonary fibrosis and emphysema

Nikita V. Markov^{✉1}, Natalia A. Khodorik¹, Mikhail M. Ilkovich¹, Lubov N. Novikova¹, Luliia D. Rabik¹, Elena V. Privalova², Nadezhda T. Panina¹, Alexandr N. Kulikov¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Municipal Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To analyze the features of indicators of the external respiration function and their dynamics in patients with a combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE).

Materials and methods. The results of studies of 44 patients with a confirmed diagnosis of CPFE are presented. As a control group, the results of a study of respiratory function of 41 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) were analyzed. The study of respiratory function included the measurement of static lung volumes and capacities, speed indicators, airway response to inhalation of a bronchodilator drug, diffusive capacity of the lungs and gas exchange parameters.

Results. Spirometry indicators, such as vital capacity ($p=0.003$), forced vital capacity – FVC ($p=0.003$), forced expiratory volume in the first second – FEV₁ ($p=0.02$), were significantly higher in CPFE. The same differences were observed in the group of patients with severe dyspnea ($p=0.029$, $p=0.019$, $p=0.032$, respectively). The FEV₁/FVC ratio in CPFE was significantly lower ($p=0.013$). The study of lung volumes and capacities by body plethysmography reveals higher values of total lung capacity ($p=0.002$) and functional residual capacity of the lungs ($p=0.01$) in CPFE. Alveolar volume was higher in CPFE ($p=0.046$) and the DL_{CO}/VA ratio was higher in IPF ($p=0.013$). Diffusion capacity of the lungs was equally low in the group of patients with severe dyspnea and correlated with the severity of dyspnea. There were no statistically significant differences between the rate of decrease in FVC, DL_{CO}, and other parameters.

Conclusion. In CPFE, the results of spirometry and bodyplethysmography do not reflect the degree of functional impairment and may make it difficult to assess the severity of the disease. Measurement of the diffusing capacity of the lungs and its components is an important method for determining the severity of functional disorders in patients with CPFE.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, emphysema, combined pulmonary fibrosis and emphysema, respiratory function

For citation: Markov NV, Khodorik NA, Ilkovich MM, Novikova LN, Rabik IuD, Privalova EV, Panina NT, Kulikov AN. Analysis of external respiratory function disturbances in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2026;98(3):154–161.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203538

Введение

Сочетание легочного фиброза и эмфиземы легких (СЛФЭ), или комбинация легочного фиброза и эмфиземы (combined pulmonary fibrosis and emphysema), – заболевание, при котором наблюдаются типичные клинические и рентгенологические признаки идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и эмфиземы легких [1, 2]. Это заболевание впервые описано V. Cottin в 2005 г. [3]. Основаниями для выделения его в отдельную нозологическую единицу стали различия в клинических проявлениях, функциональных нарушениях и рентгенологической картине по сравнению с ИЛФ [1–3]. Несмотря на активное изучение феномена СЛФЭ, до сих пор не существует единого мнения о природе этого заболевания. Некоторые исследователи придерживаются мнения о том, что такое сочетание можно рассматривать как самостоятельное заболевание со своими патогенетическими, клиническими и прогностическими особенностями [1]. Другие ученые считают, что этот феномен можно расценивать как сочетание 2 различных заболеваний – идиопатической фиброзирующей болезни легких и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [4–6]. В рекомендациях Российского респираторного общества это заболевание описано как комбинация легочного фиброза и эмфиземы и выделено в особый фенотип ИЛФ [7]. В настоящее время также не существует четких критериев диагностики и алгоритмов терапии СЛФЭ. Некоторые авторы указывают на эффективность комбинации антифибротических препаратов и пролонгированных бронходилататоров [8].

Известно, что показатели спирометрии у большинства пациентов с СЛФЭ остаются нормальными или умеренно сниженными. Их значения нередко не соответствуют выраженности клинических и рентгенологических проявлений [8–10]. Эластические свойства легких у пациентов с

СЛФЭ занимают промежуточные значения между таковыми у пациентов с ХОБЛ и ИЛФ, что позволяет предположить уравновешивающий эффект каждого отдельного процесса [11, 12]. В результате наличия эмфизематозных и фиброзных изменений объема легких у таких больных выше по сравнению с больными ИЛФ. Это наблюдение иногда называют псевдонормализацией параметров спирометрии и объемов легких у пациентов с СЛФЭ [13]. Кроме того, при сочетании легочного фиброза и эмфиземы легких обычно сохраняется нормальным или повышенным соотношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), несмотря на наличие эмфиземы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки [14, 15]. По сравнению с пациентами с ХОБЛ при СЛФЭ выявляются более высокие значения ОФV₁ и ОФV₁/ФЖЕЛ и менее выраженные признаки гиперинфляции [16].

У пациентов с сочетанием легочного фиброза и эмфиземы также имеются значительные нарушения газообмена, проявляющиеся гипоксемией и выраженным снижением DL_{CO} [17, 18]. При этом низкая DL_{CO} является следствием однонаправленных влияний фиброза и эмфиземы на диффузию газов через альвеолярно-капиллярную мембрану [19]. По данным некоторых авторов, локализация эмфиземы относительно фиброзных изменений может определять спектр функциональных нарушений. Например, в исследовании J. Jacob и соавт. указывается, что изолированное расположение участков эмфиземы относительно участков фиброза приводит к снижению DL_{CO} без эффекта нормализации ФЖЕЛ, в то время как наличие прилегающей к участкам фиброза эмфиземы обеспечивает сохранение легочных объемов [20].

Описывается сходство характеристик дыхательной недостаточности при ИЛФ и при СЛФЭ, основной чертой ко-

торой является гипоксемия, нарастающая при физической нагрузке. Вместе с тем гиперкапния, в отличие от тяжелой ХОБЛ, встречается редко [21].

Особенности респираторной механики могут определять более быстрое снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с СЛФЭ с течением времени, несмотря на нормальные исходные значения. Однако в литературе представлено недостаточно данных о темпах прогрессирования нарушений ФВД. Имеются сведения о том, что значимых различий между скоростью снижения показателей ФВД у пациентов с СЛФЭ, ИЛФ и ХОБЛ не наблюдается [15]. В некоторых работах указывается на более выраженное и быстрое снижение DL_{CO} у пациентов с СЛФЭ [14].

Вследствие уравнивающих влияний рестриктивных нарушений при ИЛФ и гиперинфляционных при эмфиземе легких оценка респираторных нарушений при СЛФЭ становится затруднительной. В связи с этим изучение особенностей нарушений ФВД при СЛФЭ и выявление наиболее репрезентативных показателей ФВД является актуальным.

Цель исследования – выявить особенности изменений показателей ФВД и динамику этих изменений у больных с СЛФЭ.

Материалы и методы

В настоящей статье представлены результаты обследования 44 пациентов с клинико-рентгенологически и/или гистологически подтвержденным диагнозом «Сочетание легочного фиброза с эмфиземой легких», наблюдавшихся в Научно-исследовательском институте интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». В контрольной группе проанализированы результаты исследования ФВД 41 пациента с ИЛФ. У всех пациентов оценена степень выраженности одышки согласно шкале mMRC (modified Medical Research Council dyspnea scale), на основании чего выборка разделена на 4 группы (mMRC 1, mMRC 2, mMRC 3, mMRC 4).

Исследование функции дыхания включало измерение статических легочных объемов и емкостей, скоростных показателей, реакции дыхательных путей на ингаляцию бронхорасширяющего препарата. Для этого использовали такие методики, как спирометрия с бронхолитической пробой, бодиплетизмография. Всем пациентам проводили оценку диффузионной способности легких по монооксиду углерода с коррекцией по гемоглобину (DL_{CO}) и составляющих ее параметров – альвеолярного объема (VA) и константы Крога (DL_{CO}/VA). Исследование газового состава артериальной крови с помощью газоанализатора проводили путем пункции лучевой артерии при дыхании атмосферным воздухом. Повторные измерения параметров ФВД выполняли с временными интервалами, близкими к 12 мес.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Тип распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение 2 групп с нормальным распределением количественных показателей при условии равенства дисперсий выполняли посредством *t*-критерия Стьюдента. Сравнение 2 групп с распределением количественных

Таблица 1. Сравнение характеристик исследуемых групп
Table 1. Comparison of characteristics of the study groups

Показатель	Группа пациентов		p
	СЛФЭ (n=44)	ИЛФ (n=41)	
Возраст, лет, M±SD (Me)	64 (59,75–70,00)	64 (59,00–71,00)	0,944
Пол (мужской), абс. (%)	42 (95,5)	27 (65,9)	<0,001*
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD (Me)	28,55 (26,37–30,92)	26,37 (25,26–28,73)	0,017*
Курение, абс. (%)	41 (93,2)	19 (46,3)	<0,001*
Индекс пачка-лет mMRC, M±SD	32,5 2,36±0,89	12,5 2,39±0,86	<0,001* 0,889
Кислородозависимость, абс. (%)	13 (29,5)	8 (19,5)	0,284
Бронхолитическая терапия, абс. (%)	15 (34,1)	3 (7,3)	0,054
Антифибротическая терапия, абс. (%)	31 (70,5)	25 (61,0)	0,357
Терапия системными глюкокортикоидными, абс. (%)	24 (54,5)	30 (73,2)	0,075

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 4, 5: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

показателей, отличным от нормального, проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений (абс.) и процентных долей (%). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера. Направление и тесноту корреляционной связи между 2 количественными показателями при нормальном распределении оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. При распределении показателей, отличным от нормального, корреляционную связь определяли, используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Сравнение характеристик исследуемых групп представлено в табл. 1. Средний возраст пациентов в обеих группах был одинаковым (Me – 64 года). Доля пациентов мужского пола в группе пациентов с СЛФЭ была значительно выше ($p < 0,001$). Среди пациентов с СЛФЭ чаще зарегистрирован факт курения и был выше индекс пачка-лет ($p < 0,001$). Разница между тяжестью одышки по шкале mMRC в 2 группах не была статистически значимой, при этом доля лиц, получающих кислородотерапию, была выше при СЛФЭ. Частота назначения бронходилатационных препаратов была выше у пациентов с СЛФЭ (34,1%, 7,3% – при ИЛФ).

При сравнении показателей ФВД между 2 группами (табл. 2) выявлены статистически значимые различия. В группе пациентов с ИЛФ обнаружены типичные признаки рестриктивных нарушений с умеренным снижением ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФV₁, общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ), DL_{CO} . В группе пациентов

Таблица 2. Сравнение показателей ФВД и газообмена в исследуемых группах

Table 2. Comparison of pulmonary function parameters and gas exchange parameters in the study groups

Показатель	Группа пациентов				p
	СЛФЭ (n=44)		ИЛФ (n=41)		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ЖЕЛ, л	3,27	2,80–3,73	2,34	2,04–2,82	<0,001*
ЖЕЛ, %Д	82,41	69,27–96,49	68,51	55,56–82,84	0,003*
ФЖЕЛ, л	3,05	2,69–3,60	2,28	1,98–2,47	<0,001*
ФЖЕЛ, %Д	82,97	68,18–96,25	66,3	56,87–82,44	0,003*
ОФВ ₁ , л	2,42	2,19–2,86	1,93	1,60–2,18	<0,001*
ОФВ ₁ , %Д	80,69	68,30–93,60	69,26	55,43–82,41	0,020*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,82	0,76–0,88	0,85	0,81–0,92	0,013*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,7, абс. (%)	6 (13,6)	–	0 (0)	–	0,026*
ОЕЛ, %Д	78,20	67,01–92,10	66,82	55,96–77,05	0,002*
ФОЕ, %Д	83,18	68,97–106,82	71,97	57,75–81,04	0,010*
ООЛ, л	1,70	1,28–2,03	1,37	0,97–1,71	0,006*
ООЛ, %Д	69,17	52,64–83,81	61,87	48,47–77,49	0,198
ООЛ/ОЕЛ, %	33,47	28,48–38,25	34,40	30,94–39,80	0,233
DL _{CO} , %Д	36,17	25,19–48,00	37,37	25,53–44,84	0,738
VA, %Д	71,84	62,32–82,10	65,22	50,66–73,80	0,046*
DL _{CO} /VA, ммоль/мин/кПа/л	0,71	0,56–0,85	0,84	0,66–0,99	0,013*
DL _{CO} /VA, %Д	53,45	42,45–63,60	61,04	52,99–67,19	0,067

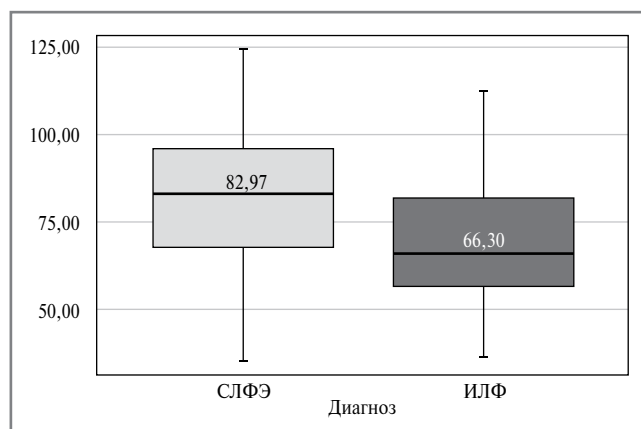


Рис. 1. Сравнение показателей ФЖЕЛ (%) в зависимости от диагноза (p=0,003).

Fig. 1. Comparison of forced vital capacity values (%) depending on diagnosis (p=0.003).

с СЛФЭ выявлялись нормальные или незначительно сниженные значения легочных объемов и скоростных показателей, при этом наблюдалось резкое снижение DL_{CO}.

Спирометрические показатели в группе пациентов с СЛФЭ были статистически значимо выше, чем у пациентов с ИЛФ. Различия наблюдались между показателями ЖЕЛ (p=0,003), ФЖЕЛ (p=0,003; рис. 1), ОФВ₁ (p=0,02; рис. 2). Соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ было также статистически значимо ниже при сочетании легочного фиброза с эмфиземой (p=0,013). Среди пациентов с СЛФЭ выявлено 13,6% (n=6) пациентов с классическими признаками бронхиальной обструкции (ОФВ₁/ФЖЕЛ<0,7 после ингаляции бронхולי-

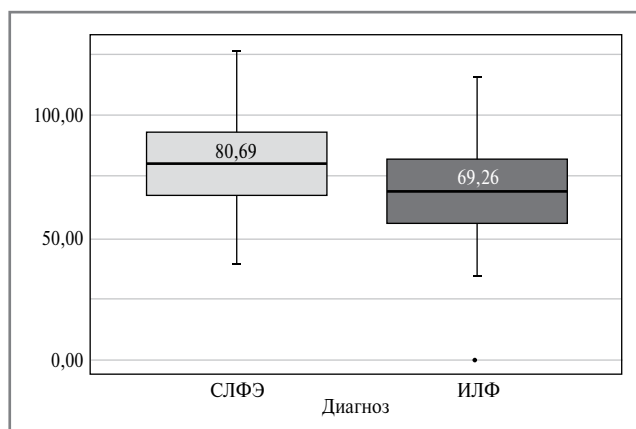
Рис. 2. Сравнение показателей ОФВ₁ (%) в зависимости от диагноза (p=0,014).

Fig. 2. Comparison of forced expiratory volume in the first second values (%) depending on diagnosis (p=0.014).

тического препарата). При сравнении других скоростных показателей (максимальной объемной скорости воздуха на уровне 50 и 75% объема ФЖЕЛ – МОС₅₀ и МОС₇₅ соответственно, средней скорости форсированного экспираторного потока на уровне 25–75% ФЖЕЛ – СОС_{25–75}) не удалось выявить значимых различий.

При сравнении показателей функции дыхания, определяемых с помощью метода бодиплетизмографии, в группе пациентов с СЛФЭ обнаружены более высокие значения таких параметров, как ОЕЛ (p=0,002), функциональная остаточная емкость легких – ФОЕ (p=0,010; рис. 3), абсолютные значения ООЛ (p=0,006).

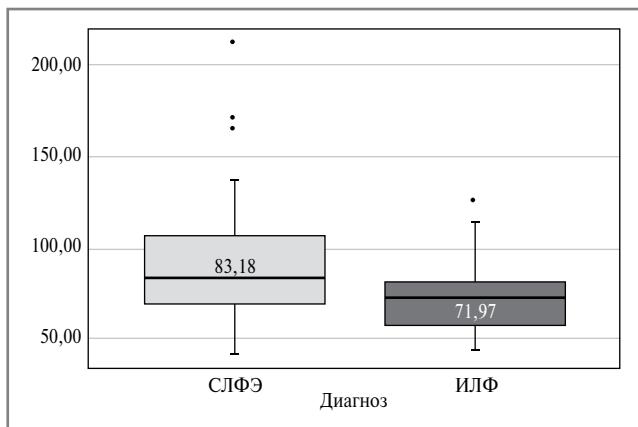


Рис. 3. Сравнение показателей ФОЕ (%) в зависимости от диагноза ($p=0,01$).

Fig. 3. Comparison of functional residual capacity values (%) depending on diagnosis ($p=0.01$).

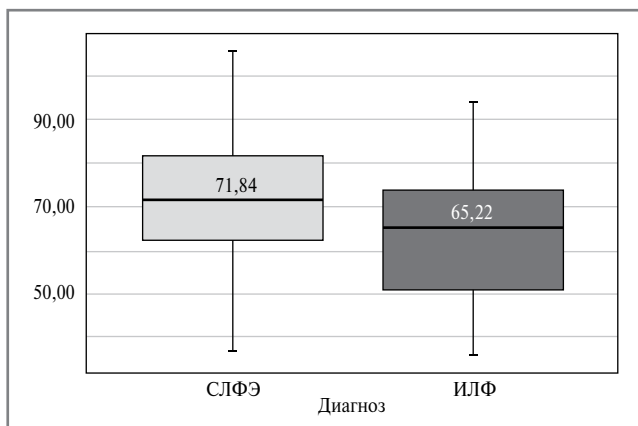


Рис. 4. Сравнение показателей VA (%) в зависимости от диагноза ($p=0,046$).

Fig. 4. Comparison of alveolar volume values (%) depending on diagnosis ($p=0.046$).

При сравнении значений DL_{CO} между 2 группами статистически значимых различий не выявлено. При этом уровень VA в группе пациентов с ИЛФ был статистически значимо ниже ($p=0,046$); рис. 4, а соотношение DL_{CO}/VA в абсолютных значениях (константа Крога) было значимо ниже в группе пациентов с СЛФЭ ($p=0,013$). При оценке показателей газообмена (pO_2 , pCO_2) статистически значимых различий не выявлено (табл. 3).

Отдельно проанализированы показатели ФВД пациентов с СЛФЭ и ИЛФ с выраженностью одышки по шкале mMRC 3 и 4 балла (табл. 4). Основные показатели ФВД – ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФV_1$, выраженные в процентах к должному (%Д), были статистически значимо выше ($p=0,029$, $0,019$, $p=0,032$ соответственно) в группе пациентов с СЛФЭ, а их средние величины были снижены умеренно. При СЛФЭ также наблюдались более высокие значения ОЕЛ и ФОЕ ($p=0,008$ и $0,042$ соответственно). Вместе с тем медианы DL_{CO} и DL_{CO}/VA у пациентов с СЛФЭ были ниже, но статистически не значимо ($p=0,880$ и $p=0,440$ соответственно).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между значениями DL_{CO} в 2 группах, мы провели корреляционный анализ взаимосвязи между уровнем DL_{CO} и тяжестью одышки по шкале mMRC. В обеих группах вы-

Таблица 3. Сравнение показателей газового состава артериальной крови (мм рт. ст.) в исследуемых группах
Table 3. Comparison of arterial blood gas composition (mm Hg) in the studied groups

Показатель	Группа пациентов				p
	СЛФЭ (n=44)		ИЛФ (n=41)		
	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3	
pO_2	73,4	66,35–1,65	78,2	68,5–87,2	0,093
pCO_2	36,4	35,18–38,62	36,1	35,0–38,7	0,695

Таблица 4. Сравнение показателей ФВД в исследуемых группах у пациентов с тяжелой (mMRC 3 и mMRC 4) одышкой

Table 4. Comparison of pulmonary function parameters in the study groups in patients with severe (mMRC 3 and mMRC 4) dyspnea

Показатель, %Д	СЛФЭ (n=16)		ИЛФ (n=16)		p
	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3	
ЖЕЛ	66,48	53,46–77,32	55,11	43,63–63,13	0,029*
ФЖЕЛ	67,77	54,90–75,18	55,68	42,18–62,22	0,019*
$ОФV_1$	69,11	59,46–77,26	57,29	45,60–62,69	0,032*
ОЕЛ	65,09	56,96–69,63	53,87	48,65–58,19	0,008*
ФОЕ	72,53	60,31–92,77	57,53	53,94–64,63	0,042*
ООЛ	61,51	49,56–75,97	56,45	39,42–61,48	0,187
DL_{CO}	25,14	20,21–29,68	23,38	20,99–30,61	0,88
VA	58,88	48,33–64,87	48,13	44,61–53,08	0,06
DL_{CO}/VA	44,47	38,02–51,96	46,51	40,04–60,82	0,44

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя DL_{CO} и степени выраженности одышки (по mMRC)

Table 5. Results of the correlation analysis of the relationship between the DL_{CO} value and the severity of dyspnea (according to mMRC)

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	теснота связи по шкале Чеддока	
		ρ	
DL_{CO} – mMRC (СЛФЭ)	-0,654	Заметная	<0,001*
DL_{CO} – mMRC (ИЛФ)	-0,811	Высокая	<0,001*

явлены статистически значимые корреляционные связи (табл. 5).

Результаты анализа среднегодовой динамики показателей ФВД у пациентов с СЛФЭ и ИЛФ приведены в табл. 6. Темпы снижения ЖЕЛ при СЛФЭ были менее выражены (Me – 77,8 мл/год), чем у пациентов с ИЛФ (Me – 94,5 мл/год),

Таблица 6. Оценка среднегодовой динамики показателей ФВД в исследуемых группах**Table 6. Evaluation of the dynamics of respiratory function parameters over the year in the study groups**

Показатель	СЛФЭ		ИЛФ		P
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ЖЕЛ, мл/год	-77,8	-336,6--36,3	-94,5	-276,2--42,7	0,699
ФЖЕЛ, мл/год	-86,2	-357,5--22,4	-94,2	-235,5--17,3	0,760
ОФВ ₁ , мл/год	-83,3	-190,4--9,1	-97,8	-172,2--26,1	0,656
ОЕЛ, мл/год	-218,2	-395,0--76,9	-154,7	-287,4--40,2	0,534
DL _{CO} , %Д/год	-2,67	-4,36--0,89	-2,84	-6,21--1,37	0,439

однако разница между показателями не была статистически значимой ($p=0,699$). Не выявлено также значимых различий между темпами снижения других основных спирометрических показателей (ФЖЕЛ, ОФВ₁). Снижение ОЕЛ происходило быстрее в группе пациентов с СЛФЭ, но разница не была статистически значимой ($p=0,534$). Снижение DL_{CO} происходило одинаковыми темпами (2,67% в год при СЛФЭ и 2,84% в год – при ИЛФ; $p=0,439$).

Обсуждение

Легочный фиброз и эмфизема – это патологические процессы с различными патогенетическими и функциональными особенностями. Для ИЛФ в большей степени характерны рестриктивные изменения со снижением ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL_{CO} [22]. Эмфизема легких сопровождается обструктивными нарушениями со снижением ОФВ₁ и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, а также развитием легочной гиперинфляции [23].

Нарушения работы аппарата внешнего дыхания при сочетании ИЛФ и эмфиземы характеризуются определенными закономерностями. При СЛФЭ значения многих спирометрических показателей становятся выше, чем при изолированном ИЛФ. К одному из таких показателей относится ОФВ₁. Известно, что снижение ОФВ₁ при эмфиземе происходит вследствие преждевременного коллапса дыхательных путей на выдохе на фоне утраты легкими эластических свойств [24]. Низкие значения ОФВ₁ при ИЛФ обусловлены наличием рестриктивных изменений, причем снижение происходит соразмерно снижению ФЖЕЛ [22]. Псевдонормализацию ОФВ₁ при СЛФЭ можно объяснить с позиции теории точки равного давления (ТРД). Это точка, в которой падение движущего давления на выдохе эквивалентно величине P_{el} (разнице между альвеолярным и плевральным давлением), а трансмуральное давление (разница между давлениями внутри и снаружи дыхательных путей) равно нулю. Уменьшение растяжимости легочной ткани вызывает снижение эффективного движущего давления (P_{el}), при этом ТРД смещается в сторону альвеол. При эмфиземе в условиях увеличения растяжимости легких ТРД смещена в сторону крупных ригидных бронхов [25]. По-видимому, при СЛФЭ расположение точки равного давления в различных дыхательных путях не одинаково. Суммирующим эффектом таких различий локали-

зации может быть расположение ТРД в промежуточной зоне. Вследствие перераспределения давлений при СЛФЭ дыхательные пути, находящиеся дистальнее предполагаемого места расположения ТРД, менее подвержены коллапсу на выдохе, чем при эмфиземе. Увеличение объема газа, находящегося в зонах легких со сниженной эластичностью, при условии смещения ТРД, вероятно, приводит к нормализации объема выдыхаемого воздуха. Эти обстоятельства могут объяснить более высокие значения ОФВ₁ при СЛФЭ в сравнении со значениями при ИЛФ.

Гиперинфляционные эффекты эмфиземы при СЛФЭ отражаются и на других легочных объемах. Следствием нарушения эластических свойств легких, наблюдаемых при эмфиземе, по-видимому, являются более высокие значения остаточного объема и ФОЕ при СЛФЭ по сравнению со значениями этих показателей при ИЛФ. Кумулятивный эффект гиперинфляции верхних отделов легких и снижения объема воздуха в нижних отделах, вероятно, выражается в нормализации значений общей емкости легких. Указанные причины также объясняют более низкие значения ОФВ₁/ФЖЕЛ при сочетании легочного фиброза с эмфиземой в сравнении с изолированным ИЛФ. На наш взгляд, соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ может отражать сумму двух противоположных патофизиологических процессов. Изменение локализации ТРД, возникающее вследствие преобладания одного из типов функциональных нарушений, может обуславливать снижение либо увеличение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Для определения взаимосвязи между значениями ОФВ₁/ФЖЕЛ и распространенностью эмфизематозных и фиброзных изменений необходимо дальнейшее изучение этой проблемы.

При каждом из этих двух состояний наблюдается снижение диффузионной способности легких, объясняемое изменениями проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и снижением VA [22, 23]. При эмфиземе легких на фоне нормального или увеличенного VA наблюдается снижение фактора Крога (соотношения DL_{CO}/VA). Это происходит вследствие разрушения межальвеолярных перегородок и резкого уменьшения площади поверхности альвеол, участвующей в газообмене [23]. При ИЛФ снижение DL_{CO} обусловлено как снижением VA, так и ограничением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [12, 22]. Некоторые авторы предполагают, что нарушение вентилиционно-перфузионных отношений может быть основной причиной снижения DL_{CO} при ИЛФ [26]. По данным литературы, при сочетании легочного фиброза с эмфиземой наблюдаются более низкие значения диффузионной способности легких [1–3, 17–19]. В нашем исследовании различия между показателями DL_{CO} в 2 группах не были статистически значимыми.

Несмотря на это, выявлены существенные различия в значениях VA, оцениваемого при измерении DL_{CO}. При сочетании ИЛФ с эмфиземой легких в сравнении с изолированным ИЛФ уровень VA был достоверно выше. Вероятно, это происходит за счет гиперинфляционных влияний эмфиземы. Между тем к более выраженному снижению соотношения DL_{CO}/VA при СЛФЭ, возможно, приводят два момента. Во-первых, это снижение доступной для газообмена площади альвеолярной поверхности вследствие эмфиземы. Во-вторых, утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны вследствие фиброза. Полученные в ходе нашего исследования значения DL_{CO}/VA статистически значимо различались между 2 группами пациентов и при СЛФЭ были достоверно ниже, что соответствует данным мировой литературы [12, 17].

В настоящем исследовании мы также сравнили показатели ФВД у пациентов с тяжелой (mMRC 3–4) одышкой. Выявлено более значимое снижение показателей ФВД у больных ИЛФ с тяжелой одышкой по сравнению с аналогичными пациентами с сочетанием ИЛФ с эмфиземой легких. У больных СЛФЭ наблюдалась тенденция к более выраженному снижению DLCO. Выявленные особенности могут приводить к неверной интерпретации полученных результатов ФВД, неадекватной оценке тяжести состояния больного и темпов прогрессирования фиброзирующего заболевания легких. Единственным показателем в обеих группах, достоверно коррелирующим с тяжестью одышки по шкале mMRC, оставалась диффузионная способность легких. Исходя из этого, нам представляется, что определение DL_{CO} должно быть основным функциональным методом диагностики и оценки тяжести фиброзирующих заболеваний легких.

В настоящее время в литературе практически отсутствуют сведения о темпах прогрессирования нарушений ФВД у пациентов с сочетанием идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких. При ИЛФ, по разным данным, средняя скорость снижения ФЖЕЛ составляет 130–239,9 мл/год [27, 28], диффузионной способности легких – от 0,3 до 9% в год [29]. При сравнении темпов снижения основных показателей ФВД в 2 группах пациентов мы не выявили статистически значимых различий. Однако определялась тенденция к более медленному снижению показателей ФВД при СЛФЭ. Это можно объяснить малым числом длительно наблюдавшихся с СЛФЭ пациентов. Несмотря на это, имеется тенденция к более быстрому снижению ОЕЛ при СЛФЭ. Вероятно, это связано с изменением легочной архитектоники и прогрессированием фиброзных изменений, что проявляется рестриктивными нарушениями и уменьшением легочных объемов с течением времени.

Сравнение показателей газового состава артериальной крови также не выявило статистически значимых различий, при всем том имелась тенденция к более низким показателям напряжения кислорода (pO₂) при СЛФЭ. Это может быть обусловлено уменьшением площади альвеолярной поверхности легких и увеличением толщины альвеолярно-капиллярной мембраны. Уровень напряжения углекислого газа в артериальной крови (pCO₂) также значимо не отличался в обеих группах. При этом значения pCO₂ оставались нормальными даже в группе пациентов с тяжелой одышкой и статистически значимо не отличались от значений pCO₂ при ИЛФ. Можно предположить, что возникающие особенности респираторной механики при СЛФЭ препятствуют накоплению CO₂ в крови, несмотря на развитие значимой гиперинфляции. По-видимому,

это обусловлено отсутствием преждевременного коллапса дыхательных путей на выдохе. Определенный вклад также может вносить появляющаяся при фиброзирующих интерстициальных заболеваниях легких гипервентиляция (или изолированное тахипноэ при сниженном дыхательном объеме), что способствует более интенсивному выведению углекислого газа [30–32].

Заключение

При сочетании легочного фиброза и эмфиземы легких спирометрические показатели могут быть выше, чем при изолированном идиопатическом легочном фиброзе. Их значения не соответствуют клиническим проявлениям заболевания и не могут применяться для оценки тяжести прогрессирующего фиброзирующего заболевания легких. Основным методом диагностики, отражающим степень функциональных нарушений при СЛФЭ, должна быть оценка диффузионной способности легких и ее составляющих.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
СЛФЭ – сочетание легочного фиброза и эмфиземы
ОЕЛ – общая емкость легких
ООЛ – остаточный объем легких
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ТРД – точка равного давления
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
DL_{CO} (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
mMRC (Modified Medical Research Council) – шкала для количественной оценки тяжести одышки при физической нагрузке у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями
pCO₂ – напряжение углекислого газа в артериальной крови
pO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови
VA (alveolar volume) – альвеолярный объем

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cottin V, Selman M, Inoue Y, et al. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: An official ATS/ERS/JRS/ALAT research statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(4):e7-e41. DOI:10.1164/rccm.202206-1041ST

2. Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest*. 2009;136(1):1-2. DOI:10.1378/chest.09-0538
3. Cottin V. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct under recognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586-93. DOI:10.1183/09031936.05.00021005
4. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. Под ред. М.М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 440 с. [Diffuznye parenkhimatoznye zabolovaniia legkikh. Pod red. MM Il'kovicha. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
5. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А., Двораковская И.В. Прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких. Дискуссионные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):255-9 [Il'kovich MM, Novikova LN, Speranskaya AA, Dvorakovskaya IV. Progressive fibrosing lung disease. Discussion aspects of the problem: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):255-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.03.202075
6. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):333-6 [Il'kovich MM, Novikova LN. Idiopathic interstitial pneumonias. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):333-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200660
7. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):473-95 [Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):473-95 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495
8. Hage R, Gautschi F, Steinack C, Schuurmans MM. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) clinical features and management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:167-77. DOI:10.2147/COPD.S286360
9. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. DOI:10.1164/rccm.2009-040gl
10. Bolaki M, Antoniou KM. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(2):177-83. DOI:10.1055/s-0040-1708058
11. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung*. 2010;188(5):365-73. DOI:10.1007/s00408-010-9251-6
12. Amariei DE, Dodia N, Deepak J, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: Pulmonary function testing and a pathophysiology perspective. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):580. DOI:10.3390/medicina55090580
13. Cano-Jiménez E, Hernández González F, Peloché GB. Comorbidities and complications in idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):71. DOI:10.3390/medsci6030071
14. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(8):1209-15. DOI:10.1016/j.rmed.2009.02.001
15. Bodlet A, Maury G, Jamart J, Dahlqvist C. Influence of radiological emphysema on lung function test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013;107(11):1781-8. DOI:10.1016/j.rmed.2013.08.039
16. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hayashi R, et al. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: Over a 5-year follow-up. *Respir Med*. 2013;107(12):1986-92. DOI:10.1016/j.rmed.2013.06.015
17. Çiftçi F, Gülpınar B, Atasoy Ç, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: How does cohabitation affect respiratory functions? *Adv Med Sci*. 2019;64(2):285-91. DOI:10.1016/j.advms.2019.03.005
18. Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, et al. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2006;51(3):257-65. PMID:16533415
19. Бродская О.Н. Сочетание легочного фиброза и эмфиземы-коморбидность или самостоятельное заболевание. *Практическая пульмонология*. 2018;(4):61-6 [Brodskaya ON. The combination of pulmonary fibrosis and emphysema – comorbidity or independent disease. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;(4):61-6 (in Russian)].
20. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;50(1):1700379. DOI:10.1183/13993003.00379-2017
21. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): An entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):767-79. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.17
22. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47. DOI:10.1164/rccm.202202-0399ST
23. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD executive summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300239. DOI:10.1183/13993003.00239-2023
24. Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.В. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии. *Пульмонология*. 2017;27(3):410-8 [Shustov SB, Kurenkova IG, Kharitonov MA, Asyamov KV. Lung function abnormalities in different respiratory diseases. *Pulmonologiya*. 2017;27(3):410-8 (in Russian)]. DOI:10.18093/086901892017273410418
25. Гриппи М.А. Патофизиология легких: пер. с англ. Ю.М. Шапкaiца; под ред. Ю.В. Наточина. Москва: БИНОМ; Санкт-Петербург: Невский Диалект, 1999. 327 с. [Grippi MA. Patofiziologiya legkikh: per. s angl. IuM Shapkaitsa; pod red. IuV Natochina. Moscow: BINOM; Saint Petersburg: Nevskii Dialekt, 1999. 327 s. (in Russian)].
26. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-64. DOI:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
27. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82. DOI:10.1056/nejmoa1402584
28. Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K, et al. Combination therapy: The future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):933-42. DOI:10.1016/s2213-2600(14)70232-2
29. Durheim MT, Bendstrup E, Carlson L, et al. Outcomes of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib or pirfenidone in a real-world multicentre cohort. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2021;26(10):982-8. DOI:10.1111/resp.14116
30. Sharma S, Hashmi M. Hypocarbica. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.statpearls.com/point-of-care/23259>. Accessed: 05.06.2024.
31. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev*. 2014;23(132):193-214. DOI:10.1183/09059180.00001814
32. Robson A. Dyspnoea, hyperventilation and functional cough: A guide to which tests help sort them out. *Breathe (Sheff)*. 2017;13(1):45-50. DOI:10.1183/20734735.019716

Статья поступила в редакцию/The article received: 28.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Особенности саркопении при профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы

Л.А. Шпагина¹, М.А. Зенкова², А.И. Сапрыкин³, Е.Б. Логашенко², И.С. Шпагин¹, О.С. Котова^{✉1}, А.Р. Цыганкова³, Е.Г. Кондюрина¹, В.В. Зеленская¹, Г.В. Кузнецова¹, Е.В. Аникина¹, Н.В. Камнева¹, В.А. Сергеев¹, Т.Н. Суровенко⁴

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, Россия;

³ФГБУН «Институт неорганической химии им. А.В. Николаева» СО РАН, Новосибирск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

Обоснование. Влияние наночастиц (НЧ) промышленных аэрозолей на фенотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ПХОБЛ) изучены недостаточно. В связи с этим большой интерес для исследований представляют системные проявления заболевания, в том числе саркопении, в значительной степени определяющие качество и продолжительность жизни больных.

Цель. Определить особенности саркопении у больных ПХОБЛ от воздействия аэрозолей, содержащих НЧ.

Материалы и методы. Выполнено проспективное наблюдательное исследование. Предварительно провели химико-гигиеническое исследование НЧ воздуха рабочих мест предприятия машиностроения. Основные группы – больные ПХОБЛ, работавшие на исследованных участках, в контакте с аэрозолями НЧ металлов ($n=48$) или кремния ($n=55$). Контроль – больные ХОБЛ, курильщики табака ($n=50$). Группы сопоставимы по полу, возрасту, длительности ХОБЛ. Выполнены анкетирование SARC-F (Sarcopenia Fast), ультразвуковое исследование квадрицепса бедра, биоимпедансометрия, кистевая динамометрия, тест «встать со стула», краткая батарея тестов физического функционирования, исследование функции легких, определение молекулярных маркеров в крови методом твердофазного иммуноферментного анализа или кинетическим, фибриногена – методом Клаусса. Диагноз ХОБЛ – отношение постбронходилаторного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких менее 0,7, саркопении – критерии EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People). Применяли методы описательной статистики и линейный регрессионный анализ.

Результаты. Частота саркопении при ПХОБЛ от аэрозолей с НЧ кремния составила 26 (47,2%), с НЧ металлов – 17 (35,4%), в группе контроля 15 (30,0%); $p=0,015$. Выявлены различия выраженности саркопении при разных условиях развития ПХОБЛ – Me (Q_2-Q_3). ПХОБЛ от аэрозолей с НЧ кремния отличалась минимальными значениями площади поперечного сечения квадрицепса: 4,9 (4,0–5,5) см² в сравнении с 9,4 (8,4–9,9) см² при ПХОБЛ от аэрозолей с НЧ металлов и 9,0 (7,8–9,2) см² в группе контроля соответственно; $p=0,010$, толщины мышцы, индекса аппендикулярной безжировой массы: 7,1 (5,5–7,4), 7,5 (6,2; 8,3) и 8,2 (6,8; 9,1) кг/м²; $p=0,009$, теста «встать со стула»: 15,8 (13,2–16,7), 12,1 (10,5–13,0) и 11,5 (9,4; 13,8) с; $p=0,009$, увеличением эхоплотности мышц. При ПХОБЛ от аэрозолей с НЧ металлов получены промежуточные значения. В динамике через 12 мес сохранялись выявленные соотношения. Определена взаимосвязь НЧ кремния с площадью поперечного сечения ($B=-0,95$; $p=0,009$), эхоплотностью ($B=1,02$; $p=0,001$) квадрицепса, индекса аппендикулярной безжировой массы ($B=-1,05$; $p=0,001$), результатами теста «встать со стула» ($B=0,91$; $p=0,011$).

Заключение. ПХОБЛ отличается частотой саркопении, меньшими значениями количества мышечной массы и силы мышц, особенно при ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с НЧ кремния.

Ключевые слова: наночастицы, промышленный аэрозоль, профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, саркопения

Для цитирования: Шпагина Л.А., Зенкова М.А., Сапрыкин А.И., Логашенко Е.Б., Шпагин И.С., Котова О.С., Цыганкова А.Р., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Кузнецова Г.В., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Сергеев В.А., Суровенко Т.Н. Особенности саркопении при профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы. Терапевтический архив. 2026;98(3):162–169. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203539

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Котова Ольга Сергеевна** – д-р мед. наук, доц., доц. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: ok526@yandex.ru

✉ **Olga S. Kotova.** E-mail: ok526@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0724-1539

Шпагина Любовь Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ

Lyubov A. Shpagina. ORCID: 0000-0003-0871-7551

Зенкова Марина Аркадьевна – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. биохимии нуклеиновых кислот ФГБУН ИХБФМ СО РАН

Marina A. Zenkova. ORCID: 0000-0003-4044-1049

Сапрыкин Анатолий Ильич – д-р техн. наук, рук. центра коллективного пользования ФГБУН ИНХ СО РАН

Anatoly I. Saprykin. ORCID: 0000-0002-8999-8457

Логашенко Евгения Борисовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биохимии нуклеиновых кислот ФГБУН ИХБФМ СО РАН

Evgeniya B. Logashenko. ORCID: 0000-0001-8977-5395

Шпагин Илья Семенович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ

Ilya S. Shpagin. ORCID: 0000-0002-3109-9811

Цыганкова Альфия Рафаэльевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. аналитической лаб. ФГБУН ИНХ СО РАН

Alphiya R. Tsygankova. ORCID: 0000-0001-7126-276X

Кондюрина Елена Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., проректор по последипломному образованию, зав. каф. педиатрии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ

Elena G. Kondyurina. ORCID: 0000-0003-3250-3107

Peculiarities of sarcopenia in occupational chronic obstructive pulmonary disease in conditions of exposure of industrial aerosols containing nanoparticles

Lyubov A. Shpagina¹, Marina A. Zenkova², Anatoly I. Saprykin³, Evgeniya B. Logashenko², Ilya S. Shpagin¹, Olga S. Kotova^{✉1}, Alphiya R. Tsygankova³, Elena G. Kondyurina¹, Vera V. Zelenskaia¹, Galina V. Kuznetsova¹, Ekaterina V. Anikina¹, Natalya V. Kamneva¹, Valerij A. Sergeev¹, Tatiana N. Surovenko⁴

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia;

³Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry, Novosibirsk, Russia;

⁴Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract

Background. The influence of nanoparticles of industrial aerosols on phenotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not studied enough. In this connection the system signs and symptoms of the disease including sarcopenia is of a great interest for investigation, because there associations with quality of life and lifespan.

Aim. To establish the features of sarcopenia in patients with COPD due to aerosols containing nanoparticles.

Materials and methods. A prospective observational study was performed. Previously, chemical and hygienic investigation of nanoparticles in the workplaces air on the machine building enterprise was done. The groups under investigation were occupational COPD patients, who were employed at the workplaces that has been investigated and contacting with aerosols containing metal ($n=48$) or silica ($n=55$) nanoparticles. Groups were matched by sex, age, COPD duration. Study procedures were Sarcopenia Fast questionnaire, ultrasound measurement of quadriceps femoris, bioelectrical impedance analysis, hand grip strength by dynamometry, sit-to-stand test, short physical performance battery, pulmonary function tests, serum molecular markers measured by enzyme-linked immunosorbent assay or by kinetic method, serum fibrinogen by Klaus method. COPD was diagnosed when postbronchodilator forced expiratory volume in one second divided by forced vital capacity was less than 0.7. Sarcopenia was diagnosed by EWGSOP2 criteria (European Working Group on Sarcopenia in Older People). Statistical analysis included descriptive methods and liner regression.

Results. Sarcopenia rate was 26 (47.2%) in COPD due to aerosols containing silica nanoparticles, 17 (35.4%) in COPD due to aerosols containing metal nanoparticles and 15 (30.0%) in control group; $p=0.015$. The differences of sarcopenia severity between COPD due to different environmental conditions were seen – $Me (Q_2-Q_3)$. COPD due to aerosols containing silica nanoparticles was characterized by minimal values of quadriceps cross-sectional area: 4.9 (4.0–5.5) cm^2 compared with 9.4 (8.4–9.9) cm^2 in COPD due to aerosols containing metal nanoparticles patients and with 9,0 (7.8; 9.2) cm^2 in control group respectively; $p=0.010$, quadriceps thickness, appendicular fat-free mass index: 7.1 (5.5–7.4), 7.5 (6.2–8.3) and 8.2 (6.8–9.1) kg/m^2 ; $p=0.009$, sit-to-stand test 15.8 (13.2–16.7), 12.1 (10.5–13.0) and 11.5 (9.4–13.8) s; $p=0.009$, by elevated muscle echogenicity. COPD due to aerosols containing metal nanoparticles patients had the mid values. After 12 months these relationships were preserved. The associations of silica nanoparticles with quadriceps cross-sectional area ($B=-0.95$; $p=0.009$), echogenicity ($B=1.02$; $p=0.001$), appendicular fat-free mass index ($B=-1.05$; $p=0.001$) and sit-to-stand test ($B=0.91$; $p=0.011$) were explored.

Conclusion. Occupational COPD is characterized by sarcopenia rate, less values of muscle quantity and quality, especially pronounced in COPD due to aerosols containing silica nanoparticles.

Keywords: nanoparticles, occupational air pollutants, occupational chronic obstructive pulmonary disease, sarcopenia

For citation: Shpagina LA, Zenkova MA, Saprykin AI, Logashenko EB, Shpagin IS, Kotova OS, Tsygankova AR, Kondyurina EG, Zelenskaia VV, Kuznetsova GV, Anikina EV, Kamneva NV, Sergeev VA, Surovenko TN. Peculiarities of sarcopenia in occupational chronic obstructive pulmonary disease in conditions of exposure of industrial aerosols containing nanoparticles. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2026;98(3):162–169. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203539

Введение

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) – одно из наиболее тяжелых заболеваний, вызванных неблагоприятными условиями труда, характеризующееся необратимым и прогрессирующим

снижением функции бронхолегочной системы. Этиологическим фактором ПХОБЛ могут быть любые компоненты промышленного аэрозоля, обладающие способностью индуцировать персистирующее воспаление [1]. В условиях современного производства это один из наиболее часто

Информация об авторах / Information about the authors

Зеленская Вера Викторовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. педиатрии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ

Кузнецова Галина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ

Аникина Екатерина Валентиновна – ассистент каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ

Камнева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ

Сергеев Валерий Алексеевич – аспирант каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ

Суровенко Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, проф. Института педиатрии ФГБОУ ВО НГМУ

Vera V. Zelenskaia. ORCID: 0000-0003-0344-9412

Galina V. Kuznetsova. ORCID: 0000-0001-7428-9159

Ekaterina V. Anikina. ORCID: 0000-0002-6047-1707

Natalya V. Kamneva. ORCID: 0000-0003-3251-0315

Valerij A. Sergeev. ORCID: 0009-0007-6984-4294

Tatiana N. Surovenko. ORCID: 0000-0001-7676-3213

встречаемых факторов профессионального риска здоровью, что определяет высокую распространенность ПХОБЛ. По данным Росстата, в условиях воздействия химического фактора заняты 7,5% работающих, аэрозолей преимущественно фиброгенного действия – 4,5% [2]. Данные факторы вызывают 17,3% профессиональных заболеваний. Доля ПХОБЛ в структуре заболеваемости от воздействия аэрозолей составляет 19,2%, что соответствует 2-му рангу [3]. Смертность от ХОБЛ составляет от 14,0 до 21,3 на 100 тыс. населения у мужчин и от 6,4 до 18,3 на 100 тыс. – у женщин [4]. По данным международного исследования Global Burden of Disease Study, с воздействием производственных факторов связаны 15,7% случаев смерти от ХОБЛ [5]. Существенный ущерб от ПХОБЛ на индивидуальном и популяционном уровнях определяет необходимость дальнейшего изучения закономерностей его возникновения и развития.

Возможности совершенствования подходов к лечению и реабилитации ХОБЛ в целом и ПХОБЛ в частности основаны на гетерогенности заболевания [6, 7]. В случае ПХОБЛ важными являются этиологически обусловленные фенотипы. Паттерн воспаления (эндотип) связан с биологическими свойствами компонентов промышленных аэрозолей, и он, в свою очередь, влияет на клинико-функциональные особенности заболевания (фенотип) и потребность в терапии [8]. Системные (внелегочные) проявления ПХОБЛ – важная характеристика фенотипа. Так, саркопения ассоциирована со снижением функции легких, физической активности, риском обострений, снижением выживаемости [9]. Таким образом, актуально исследование роли промышленных аэрозолей в формировании системных проявлений, в том числе саркопении, при ПХОБЛ.

Частицы промышленных аэрозолей размером менее 100 нм способны индуцировать воспаление и фиброз [10–13]. Учитывая также проникновение наночастиц (НЧ) в силу малых размеров в дистальные отделы дыхательных путей и паренхиму легких, можно предположить их значимое влияние на фенотип ПХОБЛ [13]. Вместе с тем роль ненамеренных НЧ промышленных аэрозолей в развитии системных проявлений ПХОБЛ все еще изучена недостаточно.

Цель исследования – определить особенности саркопении у больных ПХОБЛ от воздействия аэрозолей, содержащих НЧ.

Материалы и методы

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-74-30011). Дизайн исследования – одноцентровое проспективное наблюдательное. Набор больных проводили на основании следующих критериев включения: информированное согласие на участие в исследовании, мужчины и женщины, возраст 40–65 лет, диагноз ХОБЛ, установленный на основании спирометрического критерия – отношение постбронходилаторных объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) меньше 0,7 [14]. В страты ПХОБЛ включали работников предприятия машиностроения (код по Общероссийскому классификатору видов экономической деятельности 30.30.32), занятых на рабочих местах с воздействием промышленных аэрозолей с ненамеренными НЧ, стажем работы в указанных условиях не менее 10 лет, появлением хронических респираторных симптомов при стаже работы в данных условиях не менее 5 лет. В группу контроля (ХОБЛ у курильщиков табака) включали лиц, за время трудовой деятель-

ности занимавших рабочие места с классом условий труда 1–2, не имевших контакта с промышленными аэрозолями, аллергенами, в том числе в пределах предельно допустимых концентраций (ПДК), курильщиков табака (классических сигарет) с общей продолжительностью курения не менее 10 лет, индексом пачка лет не менее 10. Критериями не включения были другие хронические заболевания бронхолегочной системы (допускали наличие простого бронхита и бронхиальной астмы), другие, кроме ХОБЛ, заболевания и состояния, сопровождающиеся развитием эозинофилии и воспалительных заболеваний, злокачественное новообразование, левожелудочковая сердечная недостаточность стадии IIА–III, хроническая болезнь почек С5, цирроз печени класс В–С по Чайлду–Пью, неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования, наличие противопоказаний к диагностическим процедурам исследования. Дополнительными критериями не включения для анализа системных проявлений были: заболевания нервной системы с развитием парезов и параличей, в том числе вибрационная болезнь, заболевания опорно-двигательного аппарата с нарушением функции суставов 3-й степени, снижением функции мышц, нутритивный дефицит алиментарного генеза, тяжелый синдром мальабсорбции.

Для детекции ненамеренных НЧ пробы воздуха рабочей зоны пропускали через поглотительный раствор (деионизированная вода), затем фуговали в планетарной центрифуге (10 мин, 1500 об/мин) и исследовали верхнюю фракцию. Размеры частиц подтверждали методом сканирующей электронной микроскопии в сочетании с энергодисперсионным анализатором – сканирующим электронным микроскопом Zeiss EVO MA 15 (Karl Zeiss Microscopy Ltd., Великобритания, увеличение в 2000–8000 раз). Элементный химический состав частиц наноразмерной фракции определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой с использованием спектрометра высокого разрешения iCAP-6500 (Thermo Scientific, США). Концентрация НЧ составила от 5 до 625 нг/л.

На рабочих местах плавильщиков и сварщиков преобладали НЧ металлов (наибольшая массовая концентрация алюминия была 0,0031 мкг/мл, железа – 0,0042 мкг/мл, хрома – 0,00021 мкг/мл), концентрация НЧ кремния была наименьшей. В дальнейшем для расчетов брали суммарную концентрацию НЧ металлов. На рабочих местах шихтовщиков, формовщиков, обрубщиков, шлифовщиков наибольшей была массовая концентрация НЧ кремния – 0,035 мкг/мл, концентрация НЧ металлов была наименьшей. Исследуемые основных групп были заняты на данных рабочих местах в разные периоды при одинаковых технологиях производства. Данные о концентрации газов и пылей производственной среды без учета размерных фракций получены из санитарно-гигиенических характеристик условий труда предприятия, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области при проведении экспертиз связи заболевания с профессией. Максимальные разовые концентрации меди и марганца были превышены в 1,5 и 5,5 раза, среднесменные – в 2,9 и 2,7 раза соответственно. Максимальные разовые концентрации кремнийсодержащей пыли составили 1,5–10,2 ПДК, среднесменные – 6,5–16,1 ПДК.

В группу ПХОБЛ от воздействия промышленных аэрозолей, содержащих преимущественно НЧ металлов (далее – аэрозоли с НЧ металлов), включены 48 больных – литейщики ($n=29$), сварщики ($n=19$). В группу ПХОБЛ в

Таблица 1. Основные характеристики больных**Table 1. Baseline characteristics of patients**

Параметр	Пациенты с ПХОБЛ (n=50)		ХОБЛ у курильщиков табака (n=50)	p
	НЧ металлов (n=48)	НЧ кремния (n=55)		
Мужчин, абс. (%)	45 (93,8)	52 (94,5)	46 (92,0)	0,442
Женщин, абс. (%)	3 (6,2)	3 (5,5)	4 (8,0)	0,439
Возраст, лет	57 (55–63)	59 (54–64)	60 (55–63)	0,318
Доля курящих, абс. (%)	15 (31,2) ³	18 (32,7) ³	50 (100) ^{1,2}	0,001
Индекс пачка-лет	13 (11–17)	14 (12–16)	17 (13–19)	0,142
Стаж работы, лет	23 (19–26)	22 (20–25)	Н/п	0,316
Длительность курения, лет	25 (20–27)	24 (21–26)	25 (21–26)	0,225
Длительность ХОБЛ, лет	12 (7–15)	13 (9–16)	14 (10–16)	0,496
Стаж работы на момент дебюта симптомов ПХОБЛ, лет	11 (9–14,5)	10 (8–13)	Н/п	0,233
ОФV ₁ /ФЖЕЛ, %	65 (63–67) ^{2,3}	69 (66–68) ^{1,3}	62 (58–68) ^{1,2}	0,011

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: достоверность различий по отношению к группам – ^{1,2}ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей преимущественно с НЧ металлов и кремния соответственно, ³ХОБЛ у курильщиков табака. Н/п – не применимо.

условиях контакта с аэрозолями, содержащими преимущественно НЧ кремния (далее – аэрозоли с НЧ кремния), – 55 больных, это шихтовщики (n=5), формовщики (n=22), обрубщики (n=10), шлифовщики (n=18). В группу контроля включены 50 больных. Экспертиза связи заболевания с профессией проведена в Центре профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «ГКБ №2»). Основные характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Все диагностические мероприятия осуществляли в стабильную фазу ПХОБЛ. Для скрининговой оценки состояния мышечной ткани проводили анкетирование с использованием вопросника SARC-F (Sarcopenia Fast) [15]. Исследование массы/объема скелетных мышц включало ультразвуковое исследование квадрицепса бедра в В-режиме [16] с применением ультразвуковой диагностической системы Vivid S70N и биоимпедансометрию аппаратом «МЕДАСС АВС-01» (Россия), с расчетом аппендикулярной мышечной массы по уравнению G. Sergi и соавт. [17], силы мышц – кистевую динамометрию (динамометр «ДК-50», НТМИЗ, Россия), тест «встать со стула» (время выполнения теста), исследование мышечной выносливости – краткую батарею тестов физического функционирования [18]. Диагноз саркопении устанавливали на основании критериев Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакция 2010 и 2018 гг.) [19]. При ультразвуковом исследовании оценивали толщину мышц бедра (*musculus rectus femoris* и *m. vastus intermedius*), площадь поперечного сечения мышц бедра на уровне средней трети, эхоплотность методом анализа серой шкалы от 0 до 255 Ед, где 0 – черный цвет, 255 – белый. Исследования проведены дважды с интервалом 12 мес. Для исключения полинейропатии всем больным выполнены электронейромиография (электромиограф «Нейрософт МВП-8», Россия), осмотр неврологом.

Всем обследуемым проведено комплексное исследование функции легких – спирография с пробой с бронхолитиком (спирограф «МАС2-С», «Белинтелмед», Республика Беларусь), бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких (DLCO) по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (бодиплетизмограф PowerCube Body, Shiller, Германия).

Концентрации в крови интерлейкина-1 β и 5, С-реактивного белка, фактора роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2 – FGF-2), трансформирующего фактора роста β 1, N-терминального пропептида проколлагена 3-го типа (N-terminal procollagen type III propeptide – PIIINP), матриксных металлопротеиназ 1 и 9, растворимой сосудистой молекулы адгезии 1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре ExpertPlus (ASYS HITECH, Австрия). Концентрации фибриногена исследовали методом Клаусса.

Этика. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования РФ №3 от 2002 г. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ (протокол №121 от 21.11.2019).

Статистический анализ. Программное обеспечение – SPSS 29. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы принят как $p=0,017$ с учетом поправки Бонферрони. Применяли стандартные методы описательной статистики, результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала – $Me (Q_2-Q_3)$ для непрерывных переменных, в виде процентов/долей – для ординальных. Сравнение независимых выборок по непрерывным переменным проводили при помощи критерия Краскела–Уоллиса, по ординальным – посредством критерия χ^2 , если общее количество наблюдений было не менее 50 и количество наблюдений каждого варианта значений – не менее 5. Для сравнения связанных выборок использовали критерии Уилкоксона и Мак-Немара. Взаимосвязи определяли методом линейной регрессии. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в модели включали параметры ОФV₁, статус курения.

Результаты

Доля больных с вероятной саркопенией на основании снижения мышечной силы составила 18 (37,5%) человек в группе ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с НЧ металлов,

Таблица 2. Количество и функция мышечной ткани в зависимости от этиологического фактора ХОБЛ
Table 2. Muscle quantity and quality depending on COPD etiology

Параметр	Пациенты с ПХОБЛ		ХОБЛ у курящих (n=50)	p
	НЧ металлов (n=48)	НЧ кремния (n=55)		
SARC-F, балл	3 (1–3)	3 (2–3)	3 (1–4)	0,427
Площадь поперечного сечения квадрицепса, см ²	9,4 (8,4–9,9) ^{2,3}	4,9 (4,0–5,5) ^{1,3}	9,0 (7,8–9,2) ^{1,2}	0,010
Толщина квадрицепса (<i>m. rectus femoris</i> , <i>m. vastus intermedius</i>), см	3,6 (2,7–4,1) ^{2,3}	2,5 (2,0–3,8) ^{1,3}	4,2 (3,1–5,5) ^{1,2}	0,001
Эхоплотность квадрицепса, «серая шкала», Ед.	61 (58–67) ^{2,3}	74 (68–80) ^{1,3}	52 (45–59) ^{1,2}	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	24,3 (23,8–25,7)	24,9 (23,5–26,2)	24,3 (22,7–26,0)	0185
АБМТ, кг	24,2 (22,4–26,4) ^{2,3}	20,5 (14,5–23,9) ^{1,3}	29,0 (24,5–32,8) ^{1,2}	0,009
ИАБМТ, кг/м ²	7,5 (6,2–8,3) ^{2,3}	7,1 (5,5–7,4) ^{1,3}	8,2 (6,8–9,1) ^{1,2}	0,009
Фазовый угол, град	5,9 (5,5–6,2) ^{2,3}	5,5 (4,1–5,8) ^{1,3}	6,5 (6,1–6,9) ^{1,2}	0,001
Краткая батарея тестов физического функционирования, балл	10 (9–12) ²	9 (8–11) ^{1,3}	10 (10–12) ²	0,045
Скорость ходьбы, балл	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	1,0
Скорость ходьбы, м/с	0,71 (0,62–0,85) ²	0,68 (0,59–0,83) ^{1,3}	0,80 (0,61–0,88) ²	0,015
Баланс, балл	4 (4–4)	4 (4–4)	4 (3–4)	0,985
Тест «встать со стула», балл	3 (3–4)	2 (2–3)	3 (2–4)	0,045
Тест «встать со стула», с	12,1 (10,5–13,0) ²	15,8 (13,2–16,7) ^{1,3}	11,5 (9,4–13,8) ²	0,009
Сила сжатия кисти, кг	39 (26–44) ²	27 (12–30) ^{1,3}	42 (25–51) ²	0,009

26 (47,2%) – с НЧ кремния, 17 (34,0%) – в группе контроля; $p=0,010$. Снижение количества мышечной ткани подтверждено методом биоимпедансометрии у 17 (35,4%), 26 (47,2%) и 15 (30,0%) больных соответственно; $p=0,015$, достоверность различий между всеми группами. Доля больных тяжелой саркопенией (со снижением мышечной выносливости) составила 11 (22,9%), 20 (36,3%) и 11 (22,0%) человек; $p=0,012$, достоверность различий по отношению к группе ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с НЧ кремния (табл. 2). Таким образом, частота саркопении и тяжелой саркопении была больше при формировании фенотипа ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с НЧ кремния.

Межквартильный интервал значений анкетирования по SARC-F, рекомендованного EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People) в качестве начального инструмента для скрининга саркопении, в группах профессионального заболевания не включал критерий саркопении, равный 4 баллам и более. В группе ХОБЛ у курильщиков 18 (36%) больных набрали количество баллов, пороговое для подозрения на саркопению [17].

Характеристики мышечной ткани отличались между этиологически обусловленными фенотипами ПХОБЛ. В группе подвергавшихся воздействию аэрозолей с НЧ кремния наблюдали минимальные значения площади поперечного сечения и толщины четырехглавой мышцы бедра, аппендикулярной безжировой массы тела (АБМТ) и ее индекса (ИАБМТ), т.е. отношения к квадрату роста, силы сжатия кисти и максимальные – времени выполнения теста «встать со стула». В подгруппе ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с НЧ металлов получены промежуточные значения показателей, отражающих количество и силу мышц.

Эхоплотность мышц, наоборот, была больше в подгруппах ПХОБЛ, особенно в подгруппе воздействия аэрозолей с НЧ кремния, и меньше – у курильщиков.

Общий счет краткой батареи тестов физического функционирования также был минимальным в группе ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с НЧ кремния, нижний квартиль соответствовал критерию саркопении. Различия получены в первую очередь за счет значений теста «встать со стула», зависящих преимущественно от силы квадрицепса, а также скорости ходьбы. Показатели в подгруппе ПХОБЛ от воздействия НЧ металлов не отличались от группы контроля. Координаторных нарушений у исследуемых больных не было.

Следует отметить, что выявлены различия значений фазового угла – показателя биоимпедансометрии, отражающего общую интенсивность обмена веществ и работоспособность. В подгруппах ПХОБЛ фазовый угол был меньше, чем у курильщиков табака, преимущественно в подгруппе воздействия аэрозолей с НЧ кремния.

В динамике через 12 мес сохранялись выявленные соотношения.

Регрессионный анализ показал линейную взаимосвязь массовой концентрации НЧ кремния, но не общей концентрации пыли, с характеристиками мышечной ткани (табл. 3).

Значимых взаимосвязей для НЧ металлов и общих концентраций металлов в воздухе рабочей зоны не выявлено.

Кроме того, количество и сила мышц зависели от особенностей функции легких, маркеров воспаления и фиброза. В группе ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с НЧ металлов функциональная остаточная емкость легких коррелировала с ИАБМТ ($B=-1,03$; $p=0,006$), временем вы-

Таблица 3. Регрессионный анализ взаимосвязей промышленной пыли и ненамеренных НЧ с характеристиками мышечной ткани**Table 3. Regression analysis of interrelationships of industrial dust and unintentional nanoparticles with muscle tissue characteristics**

Переменная		B	R	R ²	p
независимая	зависимая				
Концентрация НЧ кремния, мкг/мл	Площадь поперечного сечения квадрицепса, см ²	-0,95	-0,85	0,72	0,009
	Эхоплотность квадрицепса, Ед	1,02	0,91	0,82	0,001
	ИАБМТ, мг/м ²	-1,05	-0,95	0,90	0,001
	Тест «встать со стула», с	0,91	0,83	0,69	0,011
Максимальная разовая концентрация пыли, мкг/м ³	Площадь поперечного сечения квадрицепса на уровне средней трети бедра, см ²	-0,33	-0,27	0,07	0,332
	Эхоплотность квадрицепса	0,42	0,30	0,09	0,307
	ИАБМТ, мг/м ²	-0,18	-0,35	0,12	0,257
	Тест «встать со стула», с	0,71	0,69	0,48	0,059
Среднесменная концентрация пыли, мкг/м ³	Площадь поперечного сечения квадрицепса на уровне средней трети бедра, см ²	-0,26	-0,15	0,02	0,349
	Эхоплотность квадрицепса, Ед	0,91	0,12	0,01	0,462
	ИАБМТ, мг/м ²	-0,20	-0,29	0,08	0,296
	Тест «встать со стула», с	0,70	0,67	0,45	0,061

Примечание. В – коэффициент линейной регрессии, R – коэффициент корреляции прогноза и измеренной величины, R² – коэффициент детерминации.

полнения теста «встать со стула» (B=0,85; p=0,009); концентрация фибриногена сыворотки была ассоциирована с ИАБМТ (B=-0,95; p=0,009). В группе ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с НЧ металлов определены взаимосвязи функциональной остаточной емкости легких и ИАБМТ (B=-1,04; p=0,012), результатов теста «встать со стула» (B=0,88; p=0,015), DLCO – с площадью поперечного сечения квадрицепса (B=1,01; p=0,012) и ИАБМТ (B=1,07; p=0,010). Концентрации фибриногена крови были ассоциированы с ИАБМТ (B=-0,99; p=0,008), маркера активного фиброобразования PIIINP (пг/мл) и профиброзного цитокина FGF-2 (нг/мл) – с эхоплотностью квадрицепса (B=1,06; p=0,001 и B=1,02; p=0,001), ИАБМТ (B=-0,97; p=0,005 и B=-0,95; p=0,008), результатами теста «встать со стула» (B=-1,07; p=0,001 и B=-1,03; p=0,001). В группе курильщиков табака значимыми были ассоциация ОФВ₁ (%) и фибриногена крови с ИАБМТ (B=1,03; p=0,001 и B=1,09; p=0,001).

Обсуждение

Частицы размером менее 100 нм образуются в результате многих производственных процессов: плавки и сварки металлов, горении, дроблении, шлифовки минералов, плазменной обработки материалов. В результате такие частицы попадают в воздух рабочей зоны [20]. Особые физические и химические свойства частиц наноразмерного уровня определяют отличия биологических, в том числе патологических свойств от более крупных частиц. Доказанная способность НЧ индуцировать воспаление и фиброз дыхательных путей [10–13] позволяет предположить их значимость для развития ПХОБЛ. При этом клинических наблюдений все еще недостаточно. Помимо возможной этиологической роли, важной является задача изучения влияния НЧ промышленных аэрозолей на развитие эндо- и фенотипов. Возможность проникновения НЧ в кровотоки и далее в различные клетки, ткани и органы позволяют предположить

особенности системных проявлений заболевания. В общей популяции ХОБЛ этот компонент объясняют попаданием в кровотоки из легочной ткани провоспалительных факторов и интермиттирующей гипоксемией.

Саркопения – распространенный синдром у пациентов с ХОБЛ. По данным разных авторов, от 44 до 53% больных имеют какие-либо признаки саркопии [9, 21]. Существенный разброс частоты также определяет интерес изучения саркопии с позиции фенотипирования ХОБЛ.

В данном исследовании определены увеличение частоты у пациентов с ПХОБЛ в сравнении с ХОБЛ у курильщиков табака. Установлена гетерогенность количества и функции мышц в зависимости от химического состава НЧ. Ассоциации с массовой концентрацией НЧ позволяют предполагать их влияние – прямое или опосредованное – паттерном воспаления бронхолегочной системы. Кроме того, определены взаимосвязи саркопии и других фенотипических характеристик ПХОБЛ. Взаимосвязи ИАБМТ, результатов функционального теста «встать со стула» с PIIINP и FGF-2 не исключают участия фиброза в комплексном биомеханизме саркопии при ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с НЧ кремния.

По данным литературы, плотность мышц у пациентов с ХОБЛ снижается в сравнении с контролем и положительно коррелирует с функцией мышц [22]. У исследованных больных плотность мышц увеличивалась, при увеличении плотности снижалась их функция. Определены связи с PIIINP и FGF-2. Дизайн исследования не предполагает конкретных выводов относительно фиброза мышц, тем не менее целесообразно дальнейшее изучение структурных изменений мышечной ткани при воздействии аэрозолей с НЧ кремния.

Таким образом, инструментальная оценка объема и функции мышечной ткани, в том числе в динамике, необходимо всем пациентам с ПХОБЛ. Учитывая известные данные о неблагоприятном прогнозе, связанном с сарко-

пенией, терапевтические и реабилитационные программы должны включать профилактику и при необходимости – лечение данного синдрома.

Заключение

ПХОБЛ от воздействия аэрозолей, содержащих НЧ кремния, отличается частотой саркопении, меньшими значениями показателей количества мышечной ткани и силы мышц. При ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с НЧ металлов количество мышечной ткани у больных меньше, чем у курильщиков табака, и больше, чем у исследованных лиц при воздействии НЧ кремния.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Исследование воздуха рабочей зоны проведено сотрудниками ФГБУН ИНХ СО РАН доктором химических наук А.И. Сапрыкиным и кандидатом химических наук А.Р. Цыганковой.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Air quality research in the workplace was conducted by employees of Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry Doctor of Sciences (Chem.) A.I. Saprykin and Candidate of Sciences (Chem.) A.R. Tsygankova.

Источник финансирования. Эта работа была поддержана Российским научным фондом (проект №19-74-30011).

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 19-74-30011).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ (протокол №121 от 21.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Novosibirsk State Medical University (Minutes No. 121, 21.11.2019). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АБМТ – аппендикулярная безжировая масса тела
ИАБМТ – индекс аппендикулярной безжировой массы тела
НЧ – наночастица
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПДК – предельно допустимая концентрация
ПХОБЛ – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
FGF-2 (fibroblast growth factor 2) – фактор роста фибробластов 2
PIIINP (N-terminal procollagen type III propeptide) – N-терминальный пропептид проколлагена 3-го типа
SARC-F (Sarcopenia Fast) – опросник для скрининга саркопении

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Профессиональная патология. Национальное руководство. Под ред. И.В. Бухтиярова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 904 с. [Professional'naia patologiiia. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. IV Bukhtiarova. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 904 s. (in Russian)].
2. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/working_conditions. Ссылка активна на 05.10.2024 [Federal'naia sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Available at: https://rosstat.gov.ru/working_conditions. Accessed: 05.10.2024 (in Russian)].
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с. [O sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiiia naseleniia v Rossiiskoi Federatsii v 2023 godu. Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiiia cheloveka, 2024. 364 s. (in Russian)].
4. Mei F, Dalmartello M, Bonifazi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality trends worldwide: An update to 2019. *Respirology*. 2022;27(11):941-50. DOI:10.1111/resp.14328
5. Global burden of disease study 2021. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Accessed: 27.07.2024.
6. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р., и др. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):292-7 [Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR, et al., on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD. New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):292-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202646
7. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., и др. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированных обострений. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):217-22 [Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, et al. Clinic and functional features of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced acute exacerbations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):217-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.03.202086
8. Афтасан Л.И., Шпагина Л.А., Котова О.С., и др. Клеточно-молекулярные особенности воспаления и выживаемость больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в условиях воздействия неорганической пыли. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;38(6):35-43 [Aftanas LI, Shpagina LA, Kotova OS, et al. Inflammation cell-molecular features and survival in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease from silica dust exposure. *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal*. 2018;38(6):35-43 (in Russian)]. DOI:10.15372/SSMJ20180606
9. Attaway AH, Lopez R, Welch N, et al. Muscle loss phenotype in COPD is associated with adverse outcomes in the UK Biobank. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):186. DOI:10.1186/s12890-024-02999-7
10. Zhuo LB, Liu YM, Jiang Y, Yan Z. Zinc oxide nanoparticles induce acute lung injury via oxidative stress-mediated mitochondrial damage and

- NLRP3 inflammasome activation: In vitro and in vivo studies. *Environ Pollut.* 2024;341:122950. DOI:10.1016/j.envpol.2023.122950
11. Zhou S, Wang Z, Gao L, et al. C5a/C5aR1 axis as a key driver promotes epithelial-to-mesenchymal transition in airway epithelial cells in silica nanoparticles-induced pulmonary fibrosis. *Int Immunopharmacol.* 2023;125(Pt B):111112. DOI:10.1016/j.intimp.2023.111112
 12. Fatkhutdinova LM, Gabidinova GF, Daminova AG, et al. Mechanisms related to carbon nanotubes genotoxicity in human cell lines of respiratory origin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2024;482:116784. DOI:10.1016/j.taap.2023.116784
 13. Fireman Klein E, Adir Y, Krencel A, et al. Ultrafine particles in airways: A novel marker of COPD exacerbation risk and inflammatory status. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:557-64. DOI:10.2147/COPD.S187560
 14. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356-92 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):356-392 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
 15. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, et al. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(1):28-36. DOI:10.1002/jcsm.12048
 16. Deng M, Yan L, Tong R, et al. Ultrasound assessment of the rectus femoris in patients with chronic obstructive pulmonary disease predicts sarcopenia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:2801-10. DOI:10.2147/COPD.S386278
 17. Sergi G, De Rui M, Veronese N, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr.* 2015;34(4):667-73. DOI:10.1016/j.clnu.2014.07.010
 18. Short Physical Performance Battery. Available at: <https://www.nia.nih.gov/research/labs/leps/short-physical-performance-battery-sppb>. Accessed: 27.07.2024.
 19. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
 20. Шаяхметов С.Ф., Рукавишников В.С., Лисецкая Л.Г., Меринов А.В. Характеристика образующихся аэрозольных взвесей – комплексов при традиционной и модернизированной технологиях электролиза алюминия. *Медицина труда и промышленная экология.* 2022;62(7):452-8 [Shayakhmetov SF, Rukavishnikov VS, Lisetskaya LG, Merinov AV. Characteristics of generated aerosol suspensions-complexes at traditional and modernized aluminum electrolysis technologies. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2022;62(7):452-8 (in Russian)]. DOI:10.31089/1026-9428-2022-62-7-452-458
 21. Сулейманова А.К., Сафонова Ю.А., Баранова И.А. Частота саркопении у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакции 2010 и 2018 гг.). *Пульмонология.* 2019;29(5):564-70 [Suleymanova AK, Safonova YuA, Baranova IA. An incidence of sarcopenia in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A comparison of diagnostic algorithms of European Working Group on Sarcopenia in Older People, 2018 versus 2010. *Pulmonologiya.* 2019;29(5):564-7 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-5-564-570
 22. Wang Y, Li S, Zhang Z, et al. Accelerated loss of trunk muscle density and size at L1 vertebral level in male patients with COPD. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1087110. DOI:10.3389/fendo.2022.1087110

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.11.2024



OMNIDOCTOR.RU

Применение ингаляционного оксида азота у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

И.Р. Нуркаев[✉], Д.Г. Солдатов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) сопровождается развитием механической обструкции сосудистого русла, а также легочной вазоконстрикцией, формирующейся вследствие нейрогуморального ответа на резкое повышение давления в системе малого круга кровообращения. Показано, что вазоспазм вносит значительный вклад в повышение давления в легочной артерии. Современные подходы к лечению ТЭЛА направлены главным образом на восстановление перфузии, при этом терапии легочной вазоконстрикции уделяется недостаточное внимание. Монооксид азота (NO) является эндотелиальным медиатором, который обладает вазорелаксирующими и умеренными антиагрегантными свойствами, позволяющими корректировать выраженность легочной вазоконстрикции.

Цель. Оценить эффективность и безопасность ингаляционной терапии NO в комплексной терапии у пациентов с ТЭЛА.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты с ТЭЛА умеренно-низкого риска ($n=65$), которые рандомизированы на две группы: основную ($n=30$; 27 мужчин, 3 женщины, средний возраст – $53,1 \pm 16,8$ года) и контрольную ($n=35$; 21 мужчина, 14 женщин, средний возраст – $56,8 \pm 14,1$ года). Пациенты основной группы получали ингаляционную терапию NO на фоне стандартной антикоагулянтной терапии, а контрольной группы – только антикоагулянтную терапию.

Результаты. На 10-е сутки исследования в основной группе выявлено достоверно более значимое снижение показателей систолического давления в легочной артерии и размеров правых отделов сердца по сравнению с контрольной группой. Также обнаружена статистически значимая положительная динамика витальных показателей (частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, артериального давления) и одышки (mMRC), уровня парциального давления кислорода артериальной крови, нитрозативного статуса (уровня NO в выдыхаемом воздухе и нитрита в слюне), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Ингаляционная терапия NO в составе комплексной терапии ТЭЛА продемонстрировала безопасность и эффективность в отношении клинических, функциональных и лабораторных показателей.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, оксид азота, легочная гипертензия, легочная вазоконстрикция

Для цитирования: Нуркаев И.Р., Солдатов Д.Г. Применение ингаляционного оксида азота у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Терапевтический архив. 2026;98(3):170–175. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203544

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

ORIGINAL ARTICLE

Treatment with inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism

Ildar R. Nurkaev[✉], Dmitry G. Soldatov

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Pulmonary embolism (PE) is accompanied by mechanical obstruction of pulmonary vascular bed, as well as pulmonary vasoconstriction, resulting as neurohumoral response to acute increase of pressure in pulmonary circulation system. It has been shown that vasospasm is making a significant contribution to pulmonary artery pressure (PAP) increase. Modern treatment of PE is mainly directed at restoring perfusion, while treatment of pulmonary vasoconstriction is overlooked. Nitrogen monoxide (NO) is endothelial mediator that has vasorelaxing and moderate antiplatelet properties that allow correcting the severity of pulmonary vasoconstriction.

Aim. To assess efficacy and safety of inhaled NO therapy in complex treatment of PE.

Materials and methods. The study involved patients with moderate-low-risk PE ($n=65$) who were randomized into two groups: experimental ($n=30$, 27 men, 3 women, mean age $53,1 \pm 16,8$ years) and control group ($n=35$, 21 men, 14 women, mean age $56,8 \pm 14,1$ years old). Patients in experimental group received inhaled NO therapy with standard anticoagulant therapy, while control group received only anticoagulants.

Results. On the 10th day of the study, experimental group showed significantly more pronounced decrease of systolic PAP (sPAP) and right heart sizes compared with control group. There was also statistically significant positive dynamics of vital signs (respiratory rate, heart rate, blood pressure) and dyspnea (mMRC), arterial oxygen partial pressure, nitrosative status (exhaled NO and saliva nitrite), NT-proBNP compared with control group.

Conclusion. Inhaled NO therapy in complex therapy of PE demonstrated safety and efficacy in relation to clinical, functional and laboratory parameters.

Keywords: pulmonary embolism, nitric oxide, pulmonary hypertension, pulmonary vasoconstriction

For citation: Nurkaev IR, Soldatov DG. Treatment with inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2026;98(3):170–175. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203544

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Нуркаев Ильдар Рустемович – аспирант, ассистент каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: ildarnurkaev071997@yandex.ru

Солдатов Дмитрий Германович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

[✉]Ildar R. Nurkaev. E-mail: ildarnurkaev071997@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-0021-0189

Dmitry G. Soldatov. ORCID: 0000-0001-5618-5671

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой актуальную проблему современной медицины. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения, заболеваемость и смертность вследствие ТЭЛА сохраняются на высоком уровне. ТЭЛА занимает 3-е место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости после инфаркта миокарда и инсульта и составляет, по разным данным, 39–115 случаев на 100 тыс. населения в год [1], а риск 30-дневной летальности при высоком риске может достигать 40%. Ранняя летальность при ТЭЛА чаще обусловлена развитием острого легочного сердца и гемодинамического шока вследствие массивной обструкции системы легочной артерии (ЛА) [2]. По данным регистра REITE (2018 г.), летальность в течение 3 мес после индексной ТЭЛА составляет примерно 5,3% [3]. Ведущей причиной поздней смертности является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), развивающаяся из-за наличия неразрешившихся тромботических масс в просвете ветвей ЛА, несмотря на эффективную антикоагулянтную терапию [4].

Развитие острого легочного сердца имеет двойственное происхождение. Общеизвестным является положение, что тромботическая обтурация просвета системы ЛА ведет к увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления в легочной артерии (ДЛА) и постнагрузки правого желудочка (ПЖ). Однако помимо механической обструкции большое значение имеет развитие легочной вазоконстрикции в острый период ТЭЛА. Сосудистый вазоспазм вносит большой вклад в увеличение ЛСС и, соответственно, создает условие для дисфункции ПЖ [5]. Легочная вазоконстрикция вследствие ТЭЛА имеет многофакторную природу. Она обусловлена:

- действием вазоконстрикторных медиаторов, продуцируемых активированными тромбоцитами (серотонином, тромбоксаном);
- развитием сосудистого рефлекса в ответ на острое повышение ДЛА;
- ответом легочного сосудистого эндотелия на гемодинамический стресс в виде начальной гиперпродукции монооксида азота (NO) компенсаторного характера, а затем переключения на синтез вазоконстрикторных медиаторов (в первую очередь эндотелина);
- локальной гипоксией, которая приводит к сокращению гладких мышечных клеток сосудов [6].

Терапия ТЭЛА направлена главным образом на восстановление перфузии легочной ткани путем разрешения механической обструкции. В зависимости от риска раннего летального исхода (ранее применялся термин «массивность ТЭЛА») проводятся: тромболитическая или хирургическая эмболизация (тромбэндартеректомия) – при высоком риске либо антикоагулянтная терапия при умеренном и низком рисках [1]. Однако до сих пор уделяется недостаточное внимание возможности терапевтической коррекции легочной вазоконстрикции.

NO является основным вазорелаксирующим медиатором, который в организме синтезируется эндотелиальными клетками сосудов, в том числе капиллярного ложа легких. В норме NO, являясь антагонистом вазоконстрикторов, способствует поддержанию нормального тонуса артериол. Также NO ингибирует избыточную агрегацию тромбоцитов и тем самым участвует в обеспечении нормальных реологических свойств крови [7]. Согласно клиническим рекомендациям ингаляционный NO (iNO) наряду с пероральными препаратами для ЛАГ-специфической терапии имеет прямое показание для назначения при ЛГ для умень-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов; Me (25–75)%, M±SD

Table 1. Baseline characteristics of patients; Me (25–75)%, M±SD

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=35)	p
Возраст, лет	53,1±16,8	56,8±14,1	p>0,05
Пол, абс. (%)			
Мужчины	27 (90)	21 (60)	p<0,05
Женщины	3 (10)	14 (40)	
ИМТ, кг/м ²	25,0 (23,5; 27,0)	27,0 (24,9; 31,2)	p>0,05
SpO ₂ , %	90,5 (86,5; 95,0)	90,0 (87,0; 94,0)	p>0,05
Время от постановки диагноза ТЭЛА, сут	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	p>0,05

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии.

шения ЛСС и постнагрузки ПЖ [8]. В связи с этим в настоящем исследовании применена ингаляционная терапия NO у пациентов с ТЭЛА умеренно-низкого риска.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности ингаляционной терапии NO в комплексной терапии ТЭЛА.

Материалы и методы

Проведено сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование 85 пациентов с ТЭЛА. В исследовании участвовали 65 пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения.

Критерии включения:

- подписание добровольного информированного согласия (ДИС);
- возраст 18–75 лет;
- подтвержденная ТЭЛА;
- систолическое ДЛА (СДЛА) >25 мм рт. ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Критерии невключения:

- систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст.;
 - флотирующий венозный тромбоз;
 - повышение уровня тропонина в сыворотке крови;
 - ранее диагностированная ЛГ любого класса;
 - аллергические заболевания органов дыхания (аллергический ринит, бронхиальная астма);
 - клинически значимая патология сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта;
 - курение;
 - беременность;
 - применение препаратов-донаторов NO, препаратов, повышающих риск развития метгемоглобинемии.
- Пациенты разделены на две группы:
- основную (n=30; 27 мужчин, 3 женщины, средний возраст – 53,1±16,8 года). Пациенты основной группы получали ежедневную ингаляционную терапию NO продолжительностью 60 мин в дозе iNO 60 ppm в течение 10 дней на фоне стандартной антикоагулянтной терапии;
 - контрольную (n=35; 21 мужчина, 14 женщин, средний возраст – 56,8±14,1 года). Пациенты контрольной группы получали только антикоагулянтную терапию.

Общая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в **табл. 1**. Пациенты основной и контрольной групп не имели статистически значимых различий по возрасту и длительности заболевания. В отличие от контрольной группы 90% участников основной группы составляли мужчины. Обе группы являлись сопоставимыми по основным клиническим показателям, индексам гемодинамики и газообмена ($p > 0,05$).

Перед началом исследования проводились сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, оценка витальных показателей (частоты дыхательных движений – ЧДД, частоты сердечных сокращений – ЧСС, пульсоксиметрии, АД), соответствия критериям включения и невключения, подписание ДИС.

Для включения в исследование отбор пациентов осуществляли на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2019 г. по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанных в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (**рис. 1**). Группа пациентов с ТЭЛА высокого риска не включена в исследование ввиду нестабильности гемодинамики, а низкого риска – из-за отсутствия показаний для снижения ДЛА. Группа пациентов с ТЭЛА умеренного риска включала две подгруппы: умеренно-низкого и умеренно-высокого риска, отличительной особенностью которых является степень повышения уровня тропонина. Из-за наличия признаков повреждения миокарда в группе пациентов с ТЭЛА умеренно-высокого риска они также были из исследования. Таким образом, для оценки эффективности и безопасности iNO выбрана группа пациентов с ТЭЛА умеренно-низкого риска, так как именно она удовлетворяла условиям исследования.

Ингаляционная терапия NO проводилась на аппарате «Тианокс» (АО «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ» – Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Россия) ежедневно в дозе 60 ppm 1 раз в сутки в течение 60 мин на протяжении 10 сут. У всех пациентов основной и контрольной групп исходно (перед 1-м сеансом iNO) и в конце исследования (после 10-го сеанса iNO) проводились комплекс лабораторно-инструментальных методов диагностики, заполнение шкал. Во время каждой ингаляции определяли витальные показатели и регистрировали нежелательные реакции.

Анализ параметров гемодинамики осуществляли с использованием трансторакальной ЭхоКГ на аппарате Vivid E9 General Electric, США. Оценивались: СДЛА, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), градиент трикуспидальной регургитации (PGmaxTR), размеры правых отделов сердца, показатель сердечно-сосудистого сопряжения TAPSE/СДЛА, фракция выброса (ФВ) левого желудочка.

Оценку фракции NO (FeNO) в выдыхаемом воздухе проводили с помощью газоанализатора (Circassia Niox Vero, Швеция).

Комплекс лабораторных исследований включал оценку уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови и уровня нитрит-ионов (NO_2^-) в слюне с помощью колориметрического метода – тест-полоски (Self-Stik NO, Chungdo Pharm Co., Ltd, Корея), определение парциального давления газов артериальной крови.

С помощью модифицированной шкалы Британского медицинского исследовательского совета (Medical Research Council – mMRC) проводили оценку одышки до и после проведения курса iNO, а субъективную оценку общего состояния пациентов – с использованием Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет);

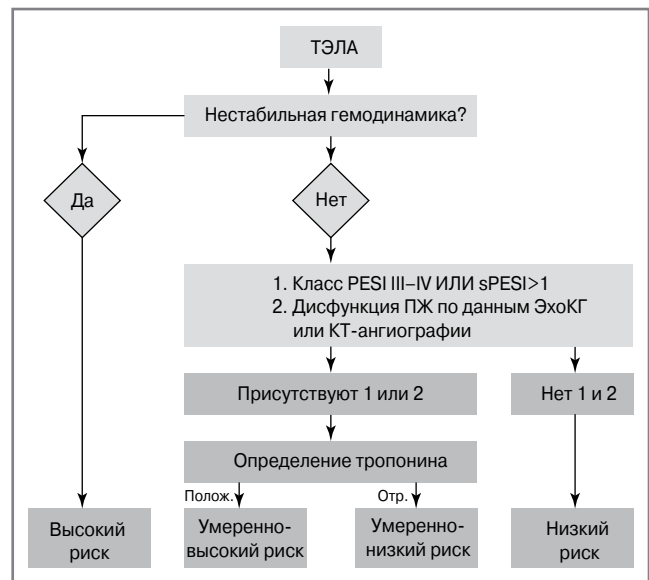


Рис. 1. Отбор пациентов для исследования.

Примечание. КТ-ангиография – компьютерная томографическая ангиография.

Fig. 1. Selection of patients for the study.

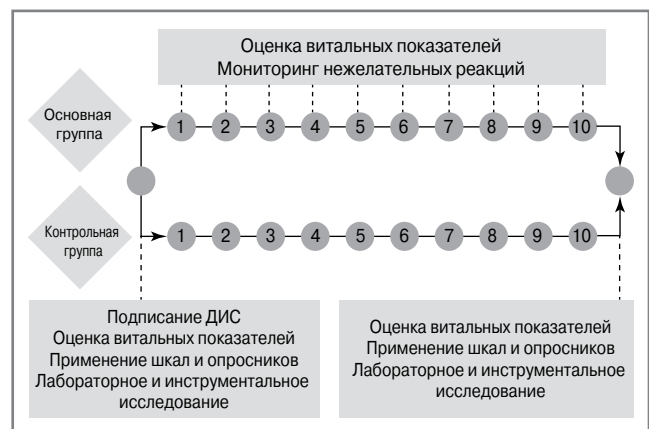


Рис. 2. Дизайн исследования.

Fig. 2. Study design.

протокол №237 от 19.02.2024. Дизайн исследования представлен на **рис. 2**.

Ни один пациент не выбыл из исследования по причине несоблюдения требований протокола или невыполнения его обязанностей, перечисленных в ДИС.

Статистический анализ

Проверка нормальности распределения признаков проводилась с помощью метода Шапиро–Уилка и представлена в виде средних величин (M) \pm стандартное отклонение (SD) или в виде медианы (Me) (25; 75-й квартили). Сравнение групп между собой по качественным признакам производилось с помощью критерия Хи-квадрат, по количественным – с использованием t -теста Стьюдента или критерия Манна–Уитни. Для оценки динамики показателей внутри групп использовался t -критерий Стьюдента для парных выборок. Различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы SPSS Statistics 20.

Таблица 2. Динамика клинических показателей пациентов; Me (25–75)%**Table 2. Changes in the clinical parameters of patients; Me (25–75)%**

	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=35)	
	Сутки			
	1-е	10-е	1-е	10-е
Одышка по mMRC, баллы	2,0 (2,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)*	3,0 (2,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)* ^б
ВАШ, баллы	5,0 (4,0; 5,0)	1,0 (1,0; 2,3)*	5,0 (4,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)* ^у
ЧДД, /мин	22 (19; 24)	18 (18; 19)*	23 (20; 24,8)	20 (19; 21)** ^у
ЧСС, уд/мин	115 (100; 129)	80 (75; 88)*	115 (100; 130)	90 (87; 99)* ^у
САД, мм рт. ст.	115 (110; 130)	122,5 (110; 130)	115 (110; 130)	115 (110; 120)

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: * $p < 0,001$ – статистическая значимость различий между 1 и 10-ми сутками наблюдения при внутригрупповом сравнении; ** $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между 1 и 10-ми сутками наблюдения при внутригрупповом сравнении; ^у $p < 0,001$ – статистическая значимость различий на 10-е сутки наблюдения при межгрупповом сравнении; ^б $p < 0,05$ – статистическая значимость различий на 10-е сутки наблюдения при межгрупповом сравнении.

Результаты

Динамика клинических показателей. В обеих группах на 10-е сутки отмечались изменения клинических показателей: выявлено достоверное уменьшение баллов одышки по mMRC, улучшение субъективного состояния по ВАШ, снижение ЧСС ($p < 0,001$), а также уменьшение ЧДД ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении результатов, достигнутых к концу исследования, в группе iNO отмечалось достоверно более выраженное снижение этих показателей (табл. 2).

Динамика показателей ЭхоКГ. Исходно обе группы сопоставимы по показателям ЭхоКГ. На 10-е сутки исследования в основной группе выявлено достоверно более значимое уменьшение СДЛА, отношения TAPSE/СДЛА, размеров правых отделов сердца и увеличение показателя TAPSE ($p < 0,001$); табл. 3.

Динамика нитрозативного статуса. Исходно в обеих группах определялись повышенная FeNO и сниженное содержание нитрита в слюне ($p > 0,05$). По окончании кур-

са iNO отмечалось снижение FeNO в обеих группах, приобретающее статистически достоверный характер лишь в основной группе: с 30,0 (25,0; 38,5) до 20,0 (15,0; 30,0; $p < 0,001$) vs с 29,0 (15,75; 48,75) до 26,0 (18,5; 30,0; $p = 0,337$) в контрольной группе. При межгрупповом сравнении на 10-е сутки различия не приобретали статистически достоверного характера ($p = 0,243$). Также выявлено увеличение содержания нитрита в слюне с 1 (1; 1) до 3 (3; 3) в основной ($p < 0,001$) и с 1 (1; 2) до 2 (1; 3) в контрольной ($p > 0,05$). При межгрупповом сравнении по окончании ингаляционной терапии различия носят достоверный характер ($p < 0,001$).

Динамика лабораторных данных. При сравнении уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови на 1 и 10-е сутки отмечалось снижение данного маркера в основной – 1500,50 (935,25; 1854,75) пг/мл vs 875,50 (748,50; 1301,25) пг/мл ($p < 0,001$) и контрольной – 1500,00 (1150,00; 1607,00) пг/мл vs 1312,00 (1000,00; 1451,00) пг/мл ($p < 0,001$) группах. Однако у пациентов, получающих iNO, уровень этого маркера к концу исследования оказался ниже ($p = 0,004$). Также терапия iNO привела к достоверно более значимому увеличению парциального давления кислорода артериальной крови на 10-й день исследования – с 79,0 (75,0; 81,0) до 89,5 (85,0; 90,0); $p < 0,001$; в сравнении с контрольной группой – с 75,0 (75,0; 80,0) до 80,0 (80,0; 85,0); $p < 0,001$. При межгрупповом сравнении на 10-е сутки исследования не выявлено различий по уровню парциального давления углекислого газа ($p = 0,08$) и pH ($p = 0,582$). Также не отмечено статистически достоверных отличий по этим показателям при внутригрупповом сравнении.

Безопасность iNO. Побочных эффектов на фоне терапии iNO не наблюдалось.

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям диагноз ХТЭЛГ может быть выставлен не менее чем через 3 мес антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах в сочетании с признаками эмболического поражения ЛА или дефектами перфузии по данным визуализирующих методов. При постановке диагноза ХТЭЛГ показано хирургическое лечение или, при наличии противопоказаний, – медикаментозная терапия стимулятором растворимой гуанилатциклазы – риоцигуатом [4, 8]. При острой ТЭЛА остаются неясными вопросы взаимосвязи этого диагноза с ЛГ и целесообразности коррекции повышенного ДЛА. Острая ТЭЛА не входит ни в один из классов ЛГ, определяемых классификацией Всемирной организации здравоохранения [8]. В ряде исследований обращает на себя внимание термин «ТЭЛА-индуцированная ЛГ» [9]. Это понятие не является общепринятым и используется

Таблица 3. Динамика показателей гемодинамики; Me (25–75)%**Table 3. Changes of hemodynamic parameters; Me (25–75)%**

	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=35)	
	Сутки			
	1-е	10-е	1-е	10-е
СДЛА, мм рт. ст.	50 (45; 56)	32 (27; 36,25)*	53 (43; 63)	45 (36; 58)** ^у
TAPSE, мм	17 (15; 18,25)	21 (18; 23,25)*	17,00 (15; 19)	17 (15; 20) ^у
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт. ст.	0,33 (0,28; 0,36)	0,65 (0,51; 0,81)*	0,30 (0,27; 0,39)	0,45 (0,30; 0,60)* ^б
S прав. предс., мм ²	20,6 (18,4; 22,3)	15,7 (15,0; 18,0)*	20,5 (19,0; 22,3)	20,0 (17,5; 21,0) ^у
Медиальный размер ПЖ, см	3,95 (3,80; 4,22)	3,10 (3,00; 3,40)*	4,00 (3,60; 4,40)	4,00 (3,60; 4,30) ^у
ФВ, %	56,0 (52,8; 62,3)	59,0 (52,8; 61,0)	57,0 (53,0; 60,0)	60,0 (57,0; 65,0)

Примечание. S прав. предс. – площадь правого предсердия.

только в научных исследованиях, что подтверждает отсутствие единой точки зрения по этому вопросу.

Между тем устойчивое повышение ДЛА обуславливает увеличение постнагрузки ПЖ, его дилатацию и гипертрофию. Также показано, что повышенный уровень давления в ЛА непременно связан с усилением «напряжения сдвига» (shear stress), одним из факторов риска развития эндотелиальной дисфункции, которая впоследствии может повлечь за собой развитие вторичной васкулопатии. Вторичная васкулопатия – необратимые изменения сосудов малого круга кровообращения, вызванные пролиферацией и гипертрофией интима-медиа, в конечном итоге приводящие к повышению ЛСС. Развитие васкулопатии вследствие ТЭЛА лежит в основе формирования ХТЭЛГ [10]. Таким образом, терапия, направленная на снижение ДЛА в период острой ТЭЛА, потенциально может способствовать уменьшению риска развития этого отдаленного, но весьма грозного осложнения легочной эмболии. Однако при анализе литературы выявлено незначительное количество исследований, посвященных этой проблеме. Они включали использование пероральных препаратов, применяемых при лечении различных классов ЛГ: ингибитора фосфодиэстеразы-5 (силденафила) [11], стимулятора растворимой гуанилатциклазы (риоцигуата) [12], в различной степени продемонстрировавших безопасность и положительный эффект в виде уменьшения ЛСС. Больше число исследований проведено с использованием iNO. Однако, несмотря на положительные результаты его применения, авторы подчеркивали невозможность использования баллонного NO в рутинной практике ввиду быстрого окисления NO в диоксид (NO₂) [12–14]. В настоящем исследовании использовался iNO, получаемый по безбаллонной технологии с помощью аппарата «Тианокс» посредством генерации из атмосферного воздуха. Уникальной особенностью данного метода является то, что синтезируемый этим прибором NO практически не содержит побочных продуктов окисления по сравнению с баллонным NO [7].

ТЭЛА является жизнеугрожающим состоянием, и зачастую степень тяжести пациентов может меняться непредсказуемо. Поэтому в медицинской практике и научных исследованиях возникают ограничения по использованию некоторых методов диагностики. В данном исследовании, исходя из этических соображений, оценка параметров гемодинамики малого круга кровообращения, в том числе ДЛА, проводилась исключительно неинвазивным ЭхоКГ-методом. По тем же причинам не представлялось возможным провести нагрузочные тесты для определения толерантности к физической нагрузке. Поэтому отсутствие некоторых данных является не недостатком данного исследования, а скорее его особенностью ввиду специфичности контингента исследуемых пациентов.

Сеансы iNO в дозе 60 ppm продолжительностью 60 мин в основной группе проводились ежедневно в течение 10 дней. Выбор такой дозы, кратности и продолжительности обусловлен тем, что данный режим назначения уже продемонстрировал эффективность и безопасность при различных бронхолегочных заболеваниях, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, осложненная гиперкапнической дыхательной недостаточностью и ЛГ [15, 16], и постковидный синдром [17].

Несомненным преимуществом использования пероральных форм стимуляторов NO является их пролонгированное действие. Считается, что терапевтический эффект экзогенного NO проявляется исключительно в момент ингаляции, что ограничивает его широкое применение. Однако в нашем исследовании выявлено достоверное повышение уровня эндогенного NO₂⁻ в слюне у пациентов,

получавших iNO, что косвенно свидетельствует о том, что экзогенный NO также имеет тенденцию к кумуляции в форме стабильных соединений с последующей реализацией терапевтических свойств. Преимущество оценки NO₂⁻ в слюне заключается в том, что этот метод быстро реализуем и его стоимость относительно невелика. Являясь одним из органов-резервуаров NO, слюнные железы накапливают неорганический нитрат NO₃⁻, который в слюне под воздействием флоры ротовой полости восстанавливается до NO₂⁻ [18].

Еще одним преимуществом использования iNO при ТЭЛА является его свойство ингибировать агрегацию и активацию тромбоцитов, тем самым снижается скорость тромбообразования и уменьшается синтез вазоконстрикторных медиаторов (серотонина и тромбоксана) [7]. Кроме того, NO не влияет на системное АД, что в перспективе позволяет использовать его у пациентов с нестабильной гемодинамикой.

Заключение

Применение ингаляционной терапии NO у пациентов с ТЭЛА на фоне стандартной медикаментозной терапии продемонстрировало свою безопасность и положительное влияние на клиническое состояние, показатели легочной гемодинамики, газового состава артериальной крови, а также на нитрозативный статус по сравнению с показателями пациентов контрольной группы.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), протокол №237 от 19.02.2024. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), protocol No. 237 dated 19.02.2024. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 ДИС – добровольное информированное согласие
 ДЛА – давление в легочной артерии
 ЛА – легочная артерия
 ЛГ – легочная гипертензия
 ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
 ПЖ – правый желудочек
 САД – систолическое артериальное давление
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ФВ – фракция выброса
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭхоКГ – эхокардиография
 FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
 iNO – ингаляционный оксид азота
 mMRC (Medical Research Council) – модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета
 NO – монооксид азота
 NO₂⁻ – нитрит-ионы
 TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405
- Goldberg JB, Giri J, Kobayashi T, et al. Surgical Management and Mechanical Circulatory Support in High-Risk Pulmonary Embolisms: Historical Context, Current Status, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(9):p.e628-47. DOI:10.1161/CIR.0000000000001117
- Bikdeli B, Lobo JL, Jiménez D, et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009042. DOI:10.1161/JAHA.118.009042
- Чазова И.Е. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современные возможности диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1017-21 [Chazova IE. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: current diagnostic and treatment options: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1017-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202495
- Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. StatPearls Publishing, 2024.
- Lyhne MD, Kline JA, Nielsen-Kudsk JE, et al. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism – a systematic review. *Pulm Circ*. 2020;10(1):2045894019899775. DOI:10.1177/2045894019899775
- Чучалин А.Г. Оксид азота – молекула XXI века. *Пульмонология*. 2024;34(3):326-33 [Chuchalin AG. Nitric oxide – a molecule of the 21st century. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):326-33 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-326-333
- Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6161 [Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6161 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6161
- Song J, Shao J, Yu S, et al. LncRNA MEG3 aggravates acute pulmonary embolism-induced pulmonary arterial hypertension by regulating miR-34a-3p/DUSP1 axis. *Int J Biol Macromol*. 2024;283(Pt 3):137755. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2024.137755
- Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):791-6 [Valieva ZS, Martynyuk TV. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):791-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201741
- Andersen A, Waziri F, Schultz, et al. Pulmonary vasodilation by sildenafil in acute intermediate-high risk pulmonary embolism: a randomized explorative trial. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021;21(1):72. DOI:10.1186/s12890-021-01440-7
- Kramer A, Mortensen CS, Schultz J, et al. Inhaled nitric oxide has pulmonary vasodilator efficacy both in the immediate and prolonged phase of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(3):265-72. DOI:10.1177/2048872620918713
- Schultz J, Andersen A, Gade IL, et al. Riociguat, sildenafil and inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance and improves right ventricular function in a porcine model of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(4):293-301. DOI:10.1177/2048872619840772
- Bhat T, Neuman A, Tantary M, et al. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*. 2015;16(1):1-8. DOI:10.3909/ricm0718
- Шогенова Л.В. Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов термического гелиокса, оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде. *Терапевтический архив*. 2025;97(3):242-9 [Shogenova LV. Efficiency and safety of the integrated use of medical gases thermal heliox, nitric oxide and molecular hydrogen in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(3):242-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2025.03.203131
- Чьюнг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир С.Д., Чучалин А.Г. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. *Пульмонология*. 2022;32(2):216-25 [Struong TT, Shogenova LV, Selemir VD, Chuchalin AG. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):216-25 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225
- Позднякова Д.Д., Бахарева Т.А., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):260-5 [Pozdnyakova DD, Bakhareva TA, Baranova IA, Selemir VD, Chuchalin AG. Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):260-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202639
- Pang B, Qi X, Zhang H. Salivary-Gland-Mediated Nitrate Recirculation as a Modulator for Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*. 2025;15(3):439. DOI:10.3390/biom15030439

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Динамика нарушений сна у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после хирургического лечения

А.В. Ершов^{✉1}, О.О. Михайлова¹, Е.М. Елфимова¹, К.В. Мершин¹, О.В. Родненков¹, Н.М. Данилов¹, А.Ю. Литвин^{1,2}, И.Е. Чазова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить взаимосвязь различных нарушений сна с изменениями клинического статуса у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) до и после оперативного лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 43 пациента с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ, госпитализированные с декабря 2023 по февраль 2025 г. Оценивались общеклиническое состояние, данные эхокардиографии и катетеризации правых отделов сердца, проведено анкетирование по международным опросникам (STOP-Bang, Эпфортской шкале сонливости, Питтсбургскому опроснику качества сна, Индексу тяжести инсомнии, шкале оценки Международной исследовательской группы по синдрому беспокойных ног) и выполнено полифункциональное мониторирование сна до патогенетического лечения и как минимум через 3 мес после завершения серии транслюминальных баллонных ангиопластик легочных артерий или тромбэндартерэктомии из легочной артерии.

Результаты. У пациентов с ХТЭЛГ после оперативного лечения сохраняется высокая встречаемость апноэ/гипопноэ сна (83,8%) и ночной гипоксемии (74,4%) на фоне достоверного уменьшения среднего давления в легочной артерии ($p < 0,0001$) и легочного сосудистого сопротивления ($p < 0,0001$). Исходный процент времени сна с сатурацией ниже 90% (T90) достоверно связан с послеоперационным средним давлением в легочной артерии ($p = 0,0289$), легочным сосудистым сопротивлением ($p = 0,0050$) и дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы ($p = 0,0305$). Значение T90 $> 11,0\%$ перед вмешательством обладает 85,7% чувствительностью в определении достижения целевого значения дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ($p = 0,0130$) после патогенетического лечения.

Заключение. Подтверждена высокая встречаемость нарушений дыхания во сне у пациентов с ХТЭЛГ, сохраняющихся несмотря на эффективное патогенетическое лечение основного заболевания. Ночная гипоксемия может быть рассмотрена в качестве предиктора назначения своевременной респираторной поддержки и специфической для легочной артериальной гипертензии терапии.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, нарушения сна, нарушения дыхания во сне, обструктивное апноэ сна, ночная гипоксемия, транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, тромбэндартерэктомия из легочной артерии

Для цитирования: Ершов А.В., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Мершин К.В., Родненков О.В., Данилов Н.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Динамика нарушений сна у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после хирургического лечения. Терапевтический архив. 2026;98(3):176–182. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203621

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2026 г.

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) относится к IV группе клинической классификации легочных гипертензий (ЛГ) и развивается у 0,1–9,1%

пациентов после перенесенной острой тромбоэмболии легочной артерии (ЛА). Несмотря на сравнительно низкую распространенность (до 40 случаев на 1 млн), ХТЭЛГ занимает особое место среди ЛГ благодаря сочетанию тяжелых

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ершов Алексей Владиславович** – аспирант отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: ersovav@mail.ru

Михайлова Оксана Олеговна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Елфимова Евгения Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Мершин Кирилл Вячеславович – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Родненков Олег Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Данилов Николай Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертонии, зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉ **Aleksei V. Ershov.** E-mail: ersovav@mail.ru; ORCID: 0009-0003-2781-1196

Oksana O. Mikhailova. ORCID: 0000-0002-3609-2504

Eugenia M. Elfimova. ORCID: 0000-0002-3140-5030

Kirill V. Mershin. ORCID: 0000-0002-7256-0563

Oleg V. Rodnenkov. ORCID: 0000-0002-9898-1665

Nikolay M. Danilov. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Aleksander Yu. Litvin. ORCID: 0000-0001-5918-9969

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Sleep disorders dynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after surgical treatment

Aleksei V. Ershov^{✉1}, Oksana O. Mikhailova¹, Eugenia M. Elfimova¹, Kirill V. Merzhin¹, Oleg V. Rodnenkov¹, Nikolay M. Danilov¹, Aleksander Yu. Litvin^{1,2}, Irina E. Chazova¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To investigate the association between various sleep disorders and changes in clinical status in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) before and after surgical treatment.

Materials and methods. The study included 43 patients with a verified diagnosis of CTEPH hospitalized between December 2023 and February 2025. Assessment included general clinical status, echocardiography, and right heart catheterization data. Patients completed standardized questionnaires (STOP-Bang, Epworth Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Insomnia Severity Index, International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) and underwent polyfunctional sleep monitoring before treatment and at least 3 months after completing a series of balloon pulmonary angioplasties or pulmonary thromboendarterectomy.

Results. After surgical treatment, patients with CTEPH maintained a high prevalence of sleep apnea/hypopnea (83.8%) and nocturnal hypoxemia (74.4%), despite a significant decrease in mean pulmonary artery pressure – mPAP ($p < 0.0001$) and pulmonary vascular resistance – PVR ($p < 0.0001$). The baseline percentage of total sleep time with saturation below 90% (T90) was significantly associated with postoperative mPAP ($p = 0.0289$), PVR ($p = 0.0050$), and the six-minute walk test distance – 6MWD ($p = 0.0305$). A preoperative T90 > 11.0% showed 85.7% sensitivity in predicting the achievement of the target 6MWD ($p = 0.0130$) after treatment.

Conclusion. A high prevalence of sleep-disordered breathing in patients with CTEPH persists despite effective pathogenetic treatment of the underlying disease. Nocturnal hypoxemia may be considered a predictor for prescribing timely respiratory support and pulmonary arterial hypertension-specific therapy.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, sleep disorders, sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, nocturnal hypoxemia, balloon pulmonary angioplasty, pulmonary thromboendarterectomy

For citation: Ershov AV, Mikhailova OO, Elfimova EM, Merzhin KV, Rodnenkov OV, Danilov NM, Litvin AY, Chazova IE. Sleep disorders dynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after surgical treatment. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2026;98(3):176–182. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203621

клинических проявлений и потенциальной обратимости заболевания при своевременном лечении [1, 2]. Современные патогенетические методы лечения – тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) из ЛА и серия транслюминальных баллонных ангиопластик ЛА (ТЛА) – позволяют достоверно снижать давление в ЛА (ДЛА), улучшать качество жизни и прогноз [1, 3].

Нарушения дыхания во время сна (НДС) достигают распространенности 57,5% в общей популяции [4–6]. Известно, что они ассоциированы с повышенным риском развития артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ухудшением качества сна, качества жизни и прогноза. Ряд исследований показал, что частота встречаемости НДС у пациентов с ЛГ значительно выше, чем в общей популяции [7–12]. Однако патофизиологические взаимосвязи между ЛГ и НДС не до конца изучены, а данные о динамике этих нарушений у больных с ХТЭЛГ после хирургического лечения крайне ограничены.

Цель исследования – изучение нарушений сна у пациентов с ХТЭЛГ до и после патогенетического лечения с целью оптимизации ведения данной категории больных.

Материалы и методы

Исследуемая группа

В одноцентровое проспективное исследование включались пациенты с подтвержденным диагнозом ХТЭЛГ, проходившие стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» с декабря 2023 по февраль 2025 г. На основании действующих рекомендаций диагноз ХТЭЛГ устанавливался при наличии признаков прекапиллярной ЛГ по данным катетеризации правых отделов сердца (среднее ДЛА – ДЛАСр > 20 мм рт. ст. в покое, давление заклинивания в ЛА ≤ 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление – ЛСС > 2 ед. Вуда) и признаков обструкции как минимум одной сегментарной ветви ЛА по дан-

ном компьютерной томографии – ангиопульмонографии, сохраняющихся не менее чем через 3 мес после эпизода тромбоэмболии ЛА на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [1]. Все пациенты старше 18 лет. Критерии исключения: наличие признаков ЛГ других групп, декомпенсация сердечной недостаточности и IV функциональный класс (ФК) ЛГ по классификации Всемирной организации здравоохранения, наличие показаний к реваскуляризации миокарда, необходимость в тройной специфической ЛАГ-терапии, жизнеугрожающие аритмии, терминальная стадия соматических заболеваний, клинические и лабораторные признаки острого инфекционного заболевания на момент осмотра или в течение двух предшествующих месяцев, психические расстройства.

Оценка клинического состояния

Клиническое состояние оценивалось до инициации патогенетического лечения и как минимум через 3 мес после завершения серии ТЛА или ТЭЭ из ЛА.

Оценивались анкетные данные и общеклинические характеристики, такие как возраст, сатурация в покое, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ), одышка по шкале Борга, масса тела и индекс массы тела (ИМТ). Каждому пациенту проводилось анкетирование по международным опросникам: STOP-Bang – сумма баллов ≥ 3 считалась как высокий риск апноэ-гипопноэ сна средней или тяжелой степени; Эпфортская шкала сонливости (ESS) – сумма баллов ≥ 8 считалась патологической сонливостью, а значение ≥ 10 – выраженной сонливостью; Питтсбургский опросник качества сна (PSQI) – сумма баллов ≥ 5 расценивалась как плохое качество сна; Индекс тяжести инсомнии (ISI) – 0–7 баллов – отсутствие бессонницы, 8–14 – легкое нарушение сна, 15–21 – умеренное нарушение сна, 22–28 – тяжелое нарушение сна; опросник Международной исследовательской группы по синдрому беспокойных

ног (IRLSSG) – 1–10 баллов – легкая степень синдрома, 11–20 баллов – умеренная степень, 21–30 баллов – тяжелая степень, 31–40 баллов – очень тяжелая степень [13–19]. Основные гемодинамические параметры (ДЛАср, давление заклинивания в ЛА, ЛСС) измерены при помощи катетеризации правых отделов сердца. Любое изменение показателя (Δ) рассчитывалось как разность заключительного и исходного показателя (показатель 2 – показатель 1= Δ).

Сомнографическое исследование

В стационарных условиях каждому пациенту проведено сомнографическое исследование до инициации патогенетического лечения и как минимум через 3 мес после него вместе с оценкой клинического состояния. Обязательно регистрировались каналы дыхательного потока, храпа, пульса, сатурации, дыхательных усилий грудной клетки и брюшной стенки. Необходимая продолжительность сна во время исследования составляла не менее 4 ч. В случае недостаточной длины и/или неудовлетворительного качества записи мониторингирование проводилось повторно. На основании действующих клинических рекомендаций апноэ определялось как полная остановка дыхания (снижение амплитуды дыхательного потока $\geq 90\%$ от базового) в течение ≥ 10 с преимущественно центрального или обструктивного характера; гипопноэ – как снижение амплитуды дыхательного потока $\geq 30\%$ от базового в течение ≥ 10 с, сопровождающееся снижением сатурации более чем на 3% [20]. Все эпизоды гипопноэ считались обструктивными событиями. Диагноз обструктивного/центрального апноэ сна устанавливался при выявлении $>5,0$ обструктивных/центральных соб/ч и количестве этих эпизодов $>50\%$ от общего числа событий. Классификация НДС строилась на основании индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), где легкой степени тяжести соответствует ИАГ от 5,0 до 14,9 соб/ч, средней степени – от 15,0 до 29,9 соб/ч и тяжелой степени – $>30,0$ соб/ч [20]. Для каждого пациента оценена средняя и минимальная ночная сатурация, а также процент времени сна с сатурацией ниже 90% (T90). Диагноз ночной гипоксемии (НГ) устанавливался при T90 $>10\%$.

Статистический анализ

Все приведенные расчеты сделаны с использованием программного обеспечения MedCalc Version 19.2.6, MedCalc Software и Microsoft Office Excel 2024. Количественные данные представлены в виде медианного значения и квартильного разброса 25–75% в связи с подавляющим преобладанием параметров с ненормальным распределением. Категориальные данные представлены процентными долями. Учитывая параметры распределения, сравнение групп проводили при помощи теста Манна–Уитни, для парных выборок применялись критерии Уилкоксона (количественный признак) и Мак-Немара (категориальный признак). Корреляционный анализ проведен с использованием метода Спирмена. При необходимости применения параметрических методов нормальное распределение предварительно подтверждалось тестом Шапиро–Уилка. Статистически значимым критерий достоверности считался при $p < 0,05$.

Ограничения исследования: относительно малая выборка в размере 43 пациентов ограничивает применение параметрических методов статистического анализа, не оценивались факт приема и длительность ЛАГ-специфической терапии, а также показатели биохимического анализа крови в динамике.

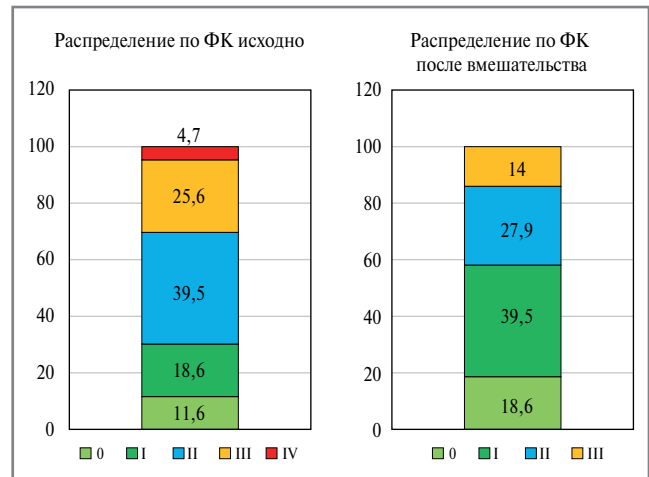


Рис. 1. Динамика распределения по ФК в Т6МХ (%).

Fig. 1. Dynamics of distribution by functional class in the six-minute walk test (%).

Результаты

В одноцентровое проспективное исследование включены 43 пациента (51,2% – мужчины, медиана возраста – 60 лет) с диагнозом ХТЭЛГ, соответствующие критериям включения. Медиана наблюдения составила 321 [244,10; 404,00] день.

Исходно, основываясь на данных проведенного Т6МХ, 5 (11,6%) пациентов преодолели дистанцию >550 м (0 ФК), 8 (18,6%) больных отнесены к I ФК, 17 (39,5%) – II ФК, 11 (25,6%) – III ФК, 2 (4,7%) – IV ФК. После окончания сессий ангиопластика ЛА или проведения ТЭЭ из ЛА определялось следующее распределение по ФК: 8 (18,6%) пациентов – 0 ФК, 17 (39,5%) – I ФК, 12 (27,9%) – II ФК, 6 (14,0%) – III ФК (рис. 1).

Определяется достоверное увеличение дистанции в Т6МХ ($p=0,0048$) и улучшение субъективной оценки выраженности одышки при физической нагрузке по шкале Борга ($p=0,0353$) в динамике (табл. 1).

На фоне оперативного лечения ХТЭЛГ, из которого 6 (14,0%) – ТЭЭ и 37 (86,0%) – завершенная серия ТЛА, отмечается достоверное улучшение таких показателей, как ДЛАср ($p < 0,0001$), ЛСС ($p < 0,0001$), систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – TAPSE ($p=0,0059$) и др. (табл. 2).

Отмечалось достоверное улучшение качества сна по данным опросника PSQI ($p=0,0255$), однако полученные результаты не достигали клинической значимости. Достоверной разницы по другим параметрам сна, оцененным в динамике, не получено (табл. 3).

По результатам сомнографического исследования отмечается достоверное увеличение ИАГ ($p=0,0031$), индекса десатурации ($p=0,0030$) при отсутствии достоверных изменений средней ночной сатурации ($p=0,9365$) и времени с сатурацией $<90\%$ (T90; $p=0,8882$); табл. 4.

По данным полифункционального мониторингирования сна, выполненного до проведения ТЭЭ или ТЛА, 7 (16,3%) пациентов имели ИАГ, соответствующий норме, у 14 (32,6%) выявлена легкая степень НДС, у 10 (23,3%) – средняя степень и у 12 (27,9%) – тяжелая степень. После проведения оперативного лечения выявлено следующее распределение по степеням тяжести: у 1 (2,3%) больного ИАГ соответствовал норме, у 13 (30,2%) – легкой степени, у 12 (27,9%) – средней степени, у 17 (39,5%) – тяжелой

Таблица 1. Оценка переносимости физической нагрузки в динамике**Table 1. Assessment of exercise tolerance dynamics**

	Исходно (n=43)	После вмешательства (n=43)	Δ	<i>p</i>
Т6МХ, м	385,00 [295,75; 467,50]	460,0 [354,25; 535,00]	57,50 [22,50; 97,50]	0,0048
Одышка по Боргу, балл	4,00 [3,00; 6,00]	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-1,75; 0,00]	0,0353

Таблица 2. Оценка показателей работы правых отделов сердца в динамике**Table 2. Dynamics of right heart function parameters**

	Исходно (n=43)	После вмешательства (n=43)	Δ	<i>p</i>
ДЛАСр, мм рт. ст.	51,00 [41,00; 56,75]	33,00 [28,00; 42,25]	-13,00 [-21,00; -11,00]	<0,0001
ЛСС, дин×с/см ⁵	947,00 [622,75; 1220,88]	445,50 [302,00; 713,00]	-425,50 [-814,00; -233,50]	
ДППср, мм рт. ст.	7,00 [4,25; 10,75]	4,00 [3,00; 8,00]	-2,00 [-4,50; -0,50]	0,0072
S ПП, см ²	24,50 [20,00; 29,25]	21,25 [17,00; 25,00]	-3,00 [-4,50; -1,50]	0,0014
БРПЖ, см	4,60 [4,39; 5,00]	4,30 [3,80; 4,70]	-0,30 [-0,60; -0,03]	0,0001
ТАРСЕ, см	1,70 [1,40; 2,00]	1,90 [1,73; 2,00]	0,20 [0,00; 0,45]	0,0059
Диаметр ЛА, см	3,10 [2,90; 3,50]	3,00 [2,80; 3,40]	-0,20 [-0,30; 0,00]	0,0022
СДЛА, мм рт. ст.	75,00 [60,50; 94,00]	60,50 [39,00; 70,00]	-14,00 [-38,00; 1,00]	0,0007

Примечание. S ПП – площадь правого предсердия, БРПЖ – базальный размер правого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (по эхокардиографии), ДППср – среднее давление в правом предсердии.

Таблица 3. Оценка качества сна в динамике**Table 3. Assessment of sleep quality dynamics**

	Исходно (n=43)	После вмешательства (n=43)	Δ	<i>p</i>
ESS, баллы	4,00 [3,00; 7,00]	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [0,00; 0,00]	>0,05
STOP-Bang, баллы	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 4,00]	0,00 [0,00; 1,00]	
PSQI, баллы	5,00 [3,25; 7,00]	4,50 [3,50; 6,00]	-1,00 [-2,00; 0,00]	0,0255
IRLSSG, баллы	7,00 [0,50; 18,25]	6,50 [0,00; 13,50]	-2,00 [-5,75; 0,00]	
ISI, баллы	3,00 [2,00; 7,00]	4,50 [1,00; 8,00]	0,00 [-1,50; 1,50]	>0,05
Продолжительность сна, ч	7,50 [6,38; 8,00]	7,70 [7,00; 8,00]	0,00 [-0,15; 1,00]	
Время засыпания, мин	20,00 [10,00; 30,00]	20,00 [10,00; 30,00]	0,00 [-5,00; 10,00]	

Таблица 4. Оценка показателей полифункционального мониторинга сна до и после вмешательства**Table 4. Polysomnographic parameters before and after intervention**

	Исходно (n=43)	После вмешательства (n=43)	Δ	<i>p</i>
ИАГ, соб/ч	16,00 [6,93; 30,13]	21,15 [9,50; 50,50]	4,90 [-2,75; 16,55]	0,0031
ИА, соб/ч	4,10 [0,88; 8,75]	6,10 [1,20; 12,10]	1,00 [-0,30; 5,75]	0,0080
ИГ, соб/ч	11,10 [5,50; 16,93]	15,90 [6,70; 25,70]	4,55 [-3,30; 12,55]	0,0372
ИД, соб/ч	15,50 [6,70; 29,40]	22,45 [10,60; 52,70]	7,65 [2,85; 13,60]	0,0030
Минимальная SpO ₂ , %	79,00 [71,00; 83,00]	78,00 [72,00; 82,00]	-3,00 [-7,00; 2,55]	
Средняя SpO ₂ , %	89,55 [87,00; 92,00]	90,30 [87,53; 92,00]	0,35 [-2,10; 1,65]	>0,05
T90, %	45,35 [3,10; 93,30]	31,40 [7,65; 75,03]	-0,10 [-13,35; 9,10]	

Примечание. ИА – индекс апноэ, ИГ – индекс гипопноэ, ИД – индекс десатурации, SpO₂ – сатурация, T90 – процент времени сна с сатурацией ниже 90%.

степени (рис. 2). Диагноз центрального апноэ сна выявлен исходно у 2 (4,7%) пациентов и у 2 (4,7%) больных – после вмешательства. Диагноз НГ исходно определялся в 67,4% случаев и в 74,4% после проведения вмешательств ($p>0,05$). Не выявлено повышения парциального давления углекислого газа в артериальной крови выше 45 мм рт. ст., в связи

с чем диагноз ожирения-гиповентиляции не установлен ни в одном случае.

У 19 (44,2%) больных выявлено увеличение тяжести НДС, при этом достоверной корреляционной связи изменения ИАГ с изменением ИМТ или массы тела не получено ($p>0,05$). Также не выявлено достоверной разницы в пока-

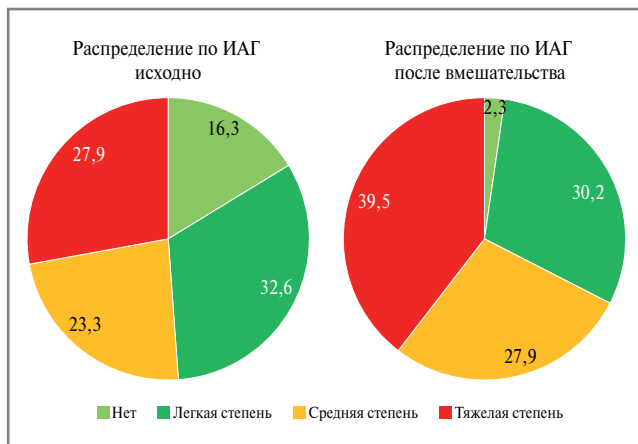


Рис. 2. Динамика распределения по тяжести НДС (%).
Fig. 2. Dynamics of the distribution by sleep-disordered breathing severity (%).

затягивая работы правых отделов сердца, в том числе в динамике, у пациентов, увеличивших тяжесть НДС и нет.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что значение T90 до вмешательства оказалось достоверно связано с послеоперационными значениями ДЛАСр ($r=0,375$; $p=0,0289$), ЛСС ($r=0,524$; $p=0,0050$) и дистанцией в Т6МХ ($r=-0,385$; $p=0,0297$).

При сравнении послеоперационных показателей у пациентов с НГ до вмешательства (1-я группа) и без нее (2-я группа) выявлены достоверно более высокое ЛСС ($p=0,0183$) и достоверно меньшая дистанция в Т6МХ ($p=0,0305$) в 1-й группе (табл. 5).

При анализе данных среднее давление в правом предсердии, сердечный индекс и сагурация в смешанной венозной крови не показали статистически достоверной взаимосвязи с нарушениями сна, в связи с чем принято решение об использовании в расчетах дистанции в Т6МХ, входящей в шкалу риска пациентов с ЛАГ.

Дистанция в Т6МХ >440 м является критерием низкого риска у пациентов с ЛАГ, и данное значение выбрано в

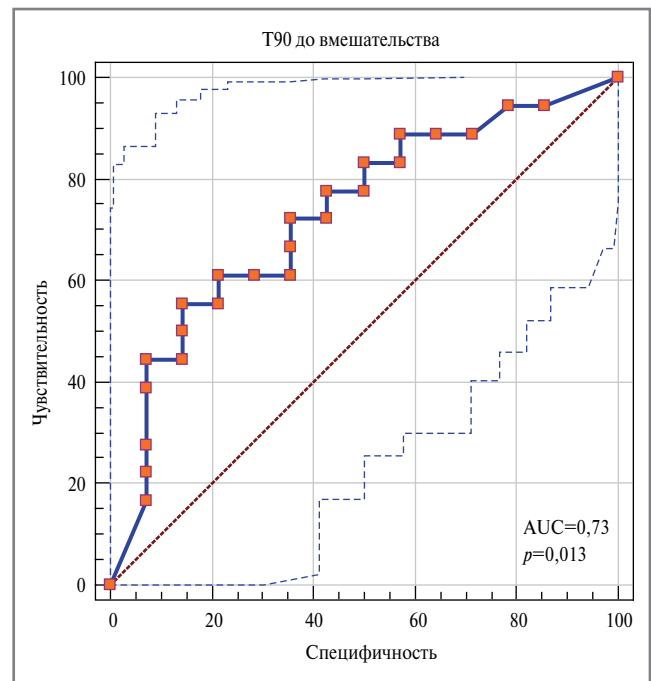


Рис. 3. ROC-анализ по предоперационному уровню T90 у пациентов с дистанцией в Т6МХ >440 м после вмешательства.

Fig. 3. ROC analysis based on preoperative T90 levels in patients with a postoperative 6MWT distance >440 m.

качестве отрезного для проведения ROC-анализа (рис. 3). Выявлено, что исходное значение T90 >11,0% обладает 85,7% чувствительностью и 55,6% специфичностью в определении достижения целевых значений дистанции в Т6МХ.

Обсуждение

В исследовании у пациентов с ХТЭЛГ после оперативного лечения выявлено достоверное улучшение гемодинамических параметров и функционального состояния при ухудшении показателей, отражающих тяжесть НДС.

Таблица 5. Послеоперационная клиническая характеристика групп в зависимости от наличия НГ до вмешательства
Table 5. Postoperative clinical characteristics of groups based on the presence of preoperative nocturnal hypoxemia

Показатель после вмешательства	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=14)	p
ИМТ, кг/м ²	30,47 [27,37; 34,71]	26,23 [25,23; 29,54]	0,0110
Возраст, лет	63,00 [52,50; 70,00]	57,00 [44,00; 66,25]	
ИАГ, соб/ч	29,80 [15,85; 56,20]	17,00 [7,38; 22,48]	>0,05
ИА, соб/ч	6,95 [1,70; 16,40]	1,80 [0,78; 9,68]	
ИГ, соб/ч	18,45 [7,25; 29,15]	8,20 [6,53; 18,85]	
Минимальная SpO ₂ ночью, %	75,00 [67,25; 81,25]	81,00 [78,00; 84,00]	0,0165
Средняя SpO ₂ ночью, %	89,20 [86,78; 91,03]	92,00 [90,60; 92,53]	0,0070
SpO ₂ днем в покое, %	96,00 [94,00; 97,00]	96,50 [95,00; 97,00]	
ДЛАСист, мм рт. ст.	62,00 [52,00; 75,50]	54,50 [48,50; 62,00]	>0,05
ДЛАдиаст, мм рт. ст.	20,00 [16,00; 26,00]	14,50 [9,50; 25,00]	
ДЛАСр, мм рт. ст.	35,50 [31,00; 45,00]	29,00 [26,50; 36,50]	
ЛСС, дин×с/см ⁵	576,00 [425,75; 761,25]	313,00 [280,00; 480,00]	0,0183
Т6МХ, м	420,00 [342,50; 472,25]	515,00 [464,25; 575,00]	0,0305

Примечание. ДЛАСист/диаст/ср – систолическое/диастолическое/среднее ДЛА.

В нашей выборке больных компонент гипопноэ превалирует над апноэ так же, как и в других международных исследованиях [11, 21–28]. Рассматривалась идея, что преобладание гипопноэ у пациентов с ХТЭЛГ связано с исходной гипоксемией. Предположительно, даже незначительное снижение дыхательного потока в таком случае может вызвать десатурацию. Улучшение ангиографической картины в таком случае должно было снизить ИАГ за счет индекса гипопноэ. Однако при оценке показателей мониторинга сна в динамике, напротив, отмечается прирост ИАГ в большей степени именно из-за гипопноэ.

В данной группе больных увеличение ИАГ также не может быть объяснено и увеличением массы тела. Показатели прироста ИАГ (в особенности гипопноэ) и массы тела не соответствовали данным популяционного проспективного исследования Р. Peppard и соавт. [29].

Исходно повышенное гидростатическое давление в капиллярах легких и различная выраженность концентрического фиброза способствуют ограниченной диффузии кислорода через альвеолярный барьер [30]. Разрешение порочного круга гипоксической вазоконстрикции с последующим ремоделированием должно было способствовать лучшим показателям сатурации. Но, несмотря на улучшение показателей работы правых отделов сердца после оперативного лечения, в нашем исследовании не получено улучшения показателей сатурации. Изменение показателей Т90, минимальной и средней ночной сатурации не связано с изменением какого-либо параметра при катетеризации правых отделов сердца или снижением массы тела. По-видимому, тяжесть НГ у больных с ХТЭЛГ обусловлена не только тяжестью НДС или гемодинамическими причинами. Предположительно, сохраняется нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения вследствие остаточного фиброза внутренней стенки микроциркуляторного русла малого круга. Однако оценка данной гипотезы не входила в задачи исследования и требует дальнейшего изучения. Возможно, этот показатель также не будет улучшаться у больных с ХТЭЛГ после оперативного лечения и повлияет на тяжесть НДС.

В нашем исследовании субъективная оценка качества сна не отражала объективных динамических изменений, что согласуется с предыдущими результатами [7]. Вероятно, длительная персистенция ХТЭЛГ искажает восприятие клиники нарушения сна и приводит к субъективной адаптации, в том числе после патогенетического лечения. На основании сказанного авторами сделан вывод, что скрининговые опросники и выжидательная тактика могут быть недостаточно эффективны при ведении пациентов с ХТЭЛГ. В связи с этим целесообразно рассмотрение более активного подхода к диагностике НДС.

Дистанция в Т6МХ < 440 м у больных с резидуальной ЛГ предполагает необходимость назначения ЛАГ-специфической терапии таким пациентам. Положительная связь между НГ до операции и менее благоприятными послеоперационными показателями позволяет рассматривать ее как возможный маркер отбора пациентов, требующих

ЛАГ-специфической терапии, а также ставит вопрос о необходимости своевременного назначения ночной респираторной поддержки.

Заключение

Полученные данные подтверждают высокую распространенность НДС у больных с ХТЭЛГ как до, так и после патогенетического лечения основного заболевания. НГ показала высокую чувствительность в отношении отдаленных функциональных исходов, что ставит вопрос о необходимости рутинного включения полифункционального мониторинга сна в комплексное обследование пациентов с ХТЭЛГ для оптимизации ведения данной категории больных.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №294 от 30.10.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (Minutes No. 294 dated 30.10.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

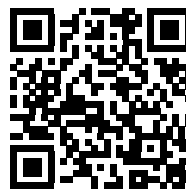
ДЛАср – среднее давление в легочной артерии
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
ИМТ – индекс массы тела
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
НГ – ночная гипоксемия

НДС – нарушение дыхания во время сна
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий
ТЭЭ – тромбэндартерэктомия
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) – Питтсбургский опросник качества сна

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2024;(1):6-85 [Chazova IE, Martynyuk TV, Shmalts AA, et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). *Eurasian Heart Journal*. 2024;(1):6-85 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2024-1-6-85
2. Чазова И.Е. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современные возможности диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1017-21 [Chazova IE. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: current diagnostic and treatment options: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1017-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202495
3. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Гранкин Д.С., и др. Российский консенсус по транслюминальной баллонной ангиопластике легочных артерий в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2025;(1):30-49 [Danilov NM, Matchin YuG, Grankin DS, et al. Russian consensus: balloon pulmonary angioplasty in treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2025;(1):30-49 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2025-1-30-49
4. Partinen M. Epidemiology of sleep disorders. *Handb Clin Neurol*. 2011;98:275-314. DOI:10.1016/B978-0-444-52006-7.00018-6
5. Zeng LN, Zong QQ, Yang Y, et al. Gender Difference in the Prevalence of Insomnia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry*. 2020;11:577429. DOI:10.3389/fpsy.2020.577429
6. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А., и др. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):152-8 [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, et al. Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: data from ESSE-RF STUDY. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):152-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-152-158
7. Ершов А.В., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., и др. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2025;22(1):27-34 [Ershov AV, Elfimova EM, Mikhailova OO, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2025;22(1):27-34 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2025-1-27-34
8. Murta MS, Duarte RLM, Waetge D, et al. Sleep-Disordered Breathing in Adults with Precapillary Pulmonary Hypertension: Prevalence and Predictors of Nocturnal Hypoxemia. *Lung*. 2022;200(4):523-30. DOI:10.1007/s00408-022-00547-w
9. Minic M, Granton JT, Ryan CM. Sleep disordered breathing in group 1 pulmonary arterial hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(3):277-83. DOI:10.5664/jcsm.3528
10. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143(1):47-55. DOI:10.1378/chest.11-3124
11. Li HT, Yuan P, Jiang R, et al. Sleep-disordered breathing and nocturnal hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary disease. *Intern Med J*. 2024;54(8):1292-301. DOI:10.1111/imj.16359
12. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Bloch KE. Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;133(6):1375-80. DOI:10.1378/chest.07-3035
13. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): a new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213. DOI:10.1016/0165-1781(89)90047-4
14. Morin CM. *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: Guilford Press, 1993.
15. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21. DOI:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4
16. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, et al. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459-65B. DOI:10.5664/JCSM.1306
17. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5. DOI:10.1093/sleep/14.6.540
18. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196(5):429-31. DOI:10.1097/NMD.0b013e31816ff3bf
19. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2003;4(2):121-32. DOI:10.1016/s1389-9457(02)00258-7
20. Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Елфимова Е.М., и др. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/Российского общества сомнологов (РОС) по диагностике и лечению обструктивного апноэ сна у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2024). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2024;(3):6-27 [Litvin AY, Chazova IE, Elfimova EM, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian society of somnologists (RSS) guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in patients with cardiovascular diseases (2024). *Eurasian Heart Journal*. 2024;(3):6-27 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2024-3-6-27
21. Orr JE, Auger WR, DeYoung PN, et al. Usefulness of Low Cardiac Index to Predict Sleep-Disordered Breathing in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol*. 2016;117(6):1001-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.12.035
22. Fanfulla F, Taurina E, Pinna GD, et al. Sleep Disordered Breathing (SDB) and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: the Effects of Pulmonary Endarterectomy. *Eur Respir J*. 2017;50:PA4722; DOI:10.1183/1393003.congress-2017.PA4722
23. La Rovere MT, Fanfulla F, Taurino AE, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Reversal of pulmonary hypertension but not sleep disordered breathing following pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol*. 2018;264:147-52. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.02.112
24. Nagaoka M, Goda A, Takeuchi K, et al. Nocturnal Hypoxemia, But Not Sleep Apnea, Is Associated With a Poor Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2018;82(12):3076-81. DOI:10.1253/circj.CJ-18-0636
25. Yu X, Huang Z, Zhang Y, et al. Obstructive sleep apnea in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Dis*. 2018;10(10):5804-12. DOI:10.21037/jtd.2018.09.118.
26. Seckin ZI. Osa in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2022;162(4):A2447. DOI:10.1016/j.chest.2022.08.2005
27. Çınar C, Yıldızeli ŞO, Balcan B, et al. Determinants of Severe Nocturnal Hypoxemia in Adults with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Sleep-Related Breathing Disorders. *J Clin Med*. 2022;12(14):4639. DOI:10.3390/jcm12144639
28. Xu H, Song W, Zheng S, et al. Association of Prolonged Nocturnal Hypoxemia with Clinical Worsening in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Undergoing Pulmonary Endarterectomy. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(8):240. DOI:10.31083/jrcm2408240
29. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21. DOI:10.1001/jama.284.23.3015
30. Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия: вопросы патогенеза и дифференцированных путей лечения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996 [Chazova IE. Pervichnaia legochnaia gipertenzia: voprosy patogeneza i differentsirovannykh putei lechenia: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1996 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 10.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Пульмометаболический синдром

Т.А. Бахарева^{✉1}, А.М. Белов², С.Д. Горбунков³, А.И. Юсупов³, И.А. Баранова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре обсуждается малоизученная проблема взаимосвязи метаболического синдрома (МС) и заболеваний органов дыхания. Рассматриваются основные патогенетические механизмы, включая хроническое низкоинтенсивное воспаление, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, механическое ограничение легочных объемов. Вводится понятие «пульмометаболический синдром». Приводятся данные результатов исследований функциональных показателей легких при МС. Описываются клинические и патобиологические характеристики взаимоотношения связи МС с патологиями органов дыхания, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, синдром обструктивного апноэ во время сна, рак легкого, легочная гипертензия.

Ключевые слова: метаболический синдром, легкие, ожирение, поражение легких, метаболические расстройства, синдром обструктивного апноэ во время сна, инсулинорезистентность, легочная функция

Для цитирования: Бахарева Т.А., Белов А.М., Горбунков С.Д., Юсупов А.И., Баранова И.А. Пульмометаболический синдром. Терапевтический архив. 2026;98(3):183–188. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203545

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

REVIEW

Pulmometabolic syndrome: A review

Tatiana A. Bakhareva^{✉1}, Alexander M. Belov², Stanislav D. Gorbunkov³, Arthur I. Yusupov³, Irina A. Baranova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²United Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia;

³Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Abstract

In this review, we discuss the underexplored issue of the relationship between metabolic syndrome (MS) and respiratory diseases. The review discusses the main pathogenic mechanisms, including chronic low-grade inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and mechanical restriction of lung volumes. The concept of pulmometabolic syndrome is introduced. Data of the results of studies of the functional parameters of the lungs in MS are presented. We describe the clinical and pathobiological characteristics of the mutually aggravating interaction between MS and respiratory disorders, such as chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, obstructive sleep apnea, lung cancer, and pulmonary hypertension.

Keywords: metabolic syndrome, lung, obesity, lung disease, metabolic disorders, obstructive sleep apnea, insulin resistance, pulmonary function

For citation: Bakhareva TA, Belov AM, Gorbunkov SD, Yusupov AI, Baranova IA. Pulmometabolic syndrome: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2026;98(3):183–188. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203545

Введение

Метаболические расстройства начали изучать еще в первой половине XX в. В 1981 г. M. Hanefeld и W. Leonhardt впервые ввели термин «метаболический синдром» (МС). По данным метаанализа 2022 г., включившего более 28 млн человек, распространенность МС составляет 12,0–31,4% в зависимости от географического региона, показатели которой больше в странах с высоким уровнем дохода [1]. Отмечена тенденция к увеличению распространенности МС в возрасте до 40 лет [2].

Основное влияние МС на заболеваемость и преждевременную смертность обусловлено его вкладом в социально-экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В 2023 г. Американской ассоциацией кардиологов определено понятие «кардиоренометаболический синдром», которое отражает взаимосвязь метаболических факторов риска, хронической болезни почек и ССЗ [3]. Однако вследствие МС страдают все основные системы органов, что приводит к повышению риска преж-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бахарева Татьяна Александровна – ассистент, аспирант каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: baharevatatyana3@gmail.com

Белов Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каб. сомнологии ФГБУ ОБП

Горбунков Станислав Дмитриевич – д-р мед. наук, доц., глав. врач ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Юсупов Артур Ильдусович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

[✉]Tatiana A. Bakhareva. E-mail: baharevatatyana3@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0206-6420

Alexander M. Belov. ORCID: 0009-0006-7554-5787

Stanislav D. Gorbunkov. ORCID: 0000-0002-8899-4294

Arthur I. Yusupov. ORCID: 0000-0003-1884-6349

Irina A. Baranova. ORCID: 0000-0002-2469-7346

дверменного снижения когнитивных функций, стеатоза печени, онкологических заболеваний и пр. Недостаточное внимание уделено проблеме поражения легких и легочных сосудов, что обусловило написание обзора.

Предполагаемые патогенетические механизмы взаимосвязи МС и поражения легких

Различные компоненты МС влияют на легкие и легочные сосуды в совокупности. Тем не менее следует выделить наиболее характерные для центрального ожирения, инсулинорезистентности (ИР) и дислипидемии патогенетические механизмы. Артериальная гипертензия, несомненно, отягощает состояние пациента, но не будет рассмотрена в статье.

Низкоинтенсивное неинфекционное хроническое воспаление при центральном ожирении – сложный процесс, включающий функцию таких клеток, как адипоциты, Т- и В-лимфоциты, макрофаги 1-го типа, дендритные клетки и фибробласты. Повышается уровень провоспалительных адипокинов (лептина, резистина), цитокинов (интерлейкина [ИЛ]-1 β , 6, 8, фактора некроза опухоли α), профибротических факторов (трансформирующего фактора роста β , эндотелиального сосудистого фактора роста). Подавляется синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, 1 α и других), оментина, релаксина, адипонектина [4]. У лиц с МС изменения уровня про- и противовоспалительных маркеров определены как в сыворотке крови, так и в конденсате выдыхаемого воздуха [5].

В настоящее время актуальна адипокиновая теория МС, при этом данные о роли адипокинов в концепции легочного здоровья неоднозначны. Рецепторы наиболее изученных адипокинов – лептина и адипонектина – идентифицированы в легких. Различные изоформы лептиновых рецепторов экспрессируются в клетках гладкой мускулатуры дыхательных путей (ДП), эпителия и подслизистого слоя бронхов [6]. Подчеркивается важная роль лептина в развитии легких, в частности на животных моделях показано, что при задержке внутриутробного развития снижается концентрация лептина и нарушается развитие легких со значительным уменьшением их объема [7]. При сочетании бронхиальной астмы (БА) и ожирения сигнальный путь «лептин/рецептор лептина» способствует поляризации макрофагов М1 и развитию нейтрофильного воспаления в ДП с высоким уровнем провоспалительных Th1-/Th17-цитокинов [8]. Рецепторы адипонектина определены в эпителиальных клетках ДП, альвеолярных макрофагах. У детей большие концентрации адипонектина связаны с меньшей частотой респираторных симптомов и более высоким объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [9]. При отсутствии адипонектина или его рецепторов AdipoR1 или AdipoR2 в альвеолярных макрофагах у мышей с нейтропенией и инвазивным аспергиллезом наблюдалась 100% летальность, тогда как фармакологическая стимуляция адипонектина приводила к лизису *Aspergillus fumigatus* [10].

Окислительный стресс

Хроническое воспаление и окислительный стресс (ОС) связаны друг с другом. При ожирении, ИР, гипергликемии и дислипидемии наблюдается избыточная продукция активных форм кислорода (АФК), дестабилизирующая редокс-сигнальную систему и приводящая к снижению экспрессии генов, увеличению концентрации факторов роста и элементов стрессового ответа, пероксидации липидов, активации пути апоптоза, а также эндотелиальной дисфункции, провоспалительным и профибротическим

изменениям органов, что способствует прогрессированию нарушений функции легких [11].

Механическое ограничение дыхательных объемов

Увеличение объема висцерального жира в брюшной полости и средостении, повышение давления в брюшной полости, более высокое стояние диафрагмы приводят к снижению дыхательных объемов. Уменьшение функциональной остаточной емкости легких прямо пропорционально тяжести ожирения [11]. В результате пролиферации внутридиафрагмальных фиброадипогенных предшественников в адипоциты и фибробласты, которые откладывают коллаген I типа, изменяется функция диафрагмы, что подтверждено ультразвуковыми исследованиями *in vivo* и измерениями силы сокращения *ex vivo* на животных моделях [12].

Повышенный уровень инсулина в период созревания легких плода и после рождения ребенка может вызвать морфологические или функциональные изменения гладкой мускулатуры и гиперреактивность ДП в ответ на парасимпатическую стимуляцию [13]. У взрослых хроническая гиперинсулинемия и ИР ассоциированы со снижением функциональных легочных показателей и нарушением ответа на бронходилататоры [14].

Известно, что активация липолиза и повышенный уровень свободных жирных кислот вызывают дисфункцию эндотелия. Определено, что жирные кислоты инициируют врожденные иммунные реакции через активацию рецепторов врожденного иммунитета (Pattern recognition receptors – PRRs), в результате чего повышается активность факторов транскрипции, например нуклеарного фактора каппа-би и активаторного белка 1, которые контролируют экспрессию воспалительных генов. Насыщенные жирные кислоты способствуют образованию воспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , 18) вследствие стимуляции продукции АФК и активации таких врожденных иммунных рецепторов, как семейство NLR (NOD-подобных рецепторов), некоторые из которых формируют инфламмосомы [15].

Доказана и обратная взаимосвязь: заболевания органов дыхания приводят к развитию и прогрессированию МС, что будет рассмотрено применительно к отдельным нозологиям.

Изменение функциональных показателей легких у пациентов без легочных заболеваний

У взрослых лиц с МС выявлено снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и ОФВ₁, при этом индекс Генслера не отличался от группы контроля, что свидетельствует о рестриктивном характере нарушений. Приведенные изменения обусловлены прежде всего центральным ожирением, однако могут быть ассоциированы и с другими компонентами МС [16]. Помимо ОФВ₁ и ФЖЕЛ при МС уменьшаются функциональная остаточная емкость и резервный объем выдоха. При снижении массы тела (МТ) после бариатрической операции наблюдалось их значительное увеличение [17].

Взаимосвязь МС с отдельными патологиями Хроническая обструктивная болезнь легких

Распространенность МС среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет 37%, что выше, чем в общей популяции [6]. У лиц с ХОБЛ и МС более выражена одышка, ниже функциональные легочные показатели, выше потребность в препаратах для контроля симптомов заболевания, более частые

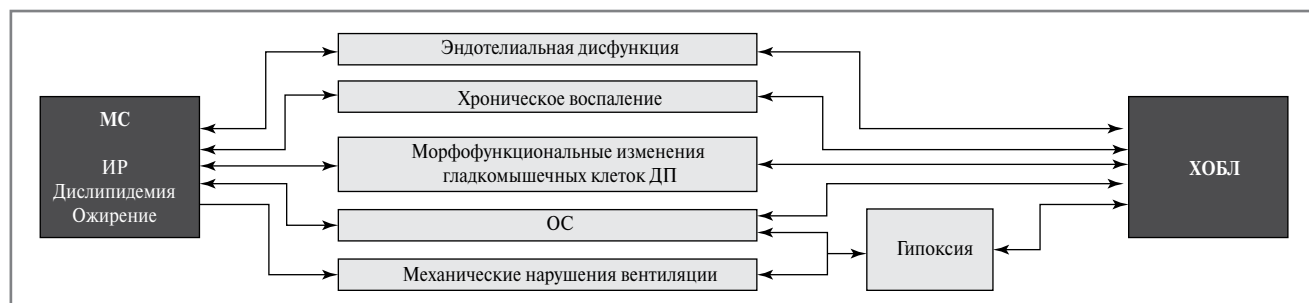


Рис. 1. МС и ХОБЛ.

Fig. 1. Metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease.

обострения, чем у больных ХОБЛ без МС [18]. Однако в некоторых исследованиях выявлено, что летальность лиц с ХОБЛ, повышенной МТ и ожирением ниже, чем среди пациентов с ХОБЛ без ожирения. Приведенный феномен носит название «парадокс ожирения» и весьма обманчив. Взаимосвязь индекса МТ (ИМТ) со смертностью пациентов с ХОБЛ имеет нелинейный U-образный характер, а при ИМТ > 35–40 кг/м² «протективное» влияние избыточной МТ исчезает [19]. Кроме того, ИМТ не является объективным показателем. В результате воспалительного процесса, низкой физической активности на фоне дыхательной недостаточности прогрессивно снижается доля мышечной массы, развивается саркопения, которая затрагивает как периферическую мускулатуру, так и дыхательные мышцы [20].

Воспаление и ОС – два основных патобиологических процесса, связывающих ХОБЛ и МС, а также ХОБЛ и другую внелегочную патологию, особенно хронические ССЗ (рис. 1). МС способствует хроническому воспалительному процессу при ХОБЛ [21], более выраженной гипоксемии и склонности к инфекции. Вместе с тем воспаление и ОС вследствие ХОБЛ приводят к манифестации метаболических нарушений, ССЗ и других внелегочных патологий. Например, ИЛ-6, 1 β , фактор некроза опухоли α и С-реактивный белок усиливают ИР – один из основных компонентов МС [22]. На развитие МС влияют прогрессирующее нарушение легочной функции, развитие гипоксемии и ограничение физической активности.

Рак легкого и МС

При МС, наряду с ХОБЛ, повышается вероятность развития рака легкого (РЛ) вследствие сходных патогенетических механизмов. РЛ – наиболее часто диагностируемый вид онкологических заболеваний, доля которого составляет 12,4% среди всех выявленных случаев злокачественных новообразований [23]. Наличие МС увеличивает риск развития РЛ независимо от пола, расы, возраста, стажа курения. Кроме того, показано, что МС связан с более высокой летальностью [24].

Бронхиальная астма

МС имеют 25% пациентов с БА [25]. Основное внимание уделяется ожирению, при котором ухудшается контроль над течением БА, возрастает вероятность использования пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), повышается риск госпитализаций [26]. Ожирение оказывает дозозависимый эффект на развитие БА: у взрослых относительный риск развития БА увеличивается в 1,32 раза на каждые 5 кг/м² увеличения ИМТ, в 1,26 раза на каждые 10 см размера талии, в 1,33 раза на каждые 10 кг повышения МТ [27]. Напротив, снижение МТ более чем на 5–10% может улучшить контроль над течением БА [28].

Помимо описанных патобиологических процессов (низкоинтенсивного хронического воспаления, ОС, механического ограничения дыхательных объемов) на риск развития и прогрессирования БА при МС влияют дополнительные факторы:

1) *генетические*: исследования монозиготных и дизиготных близнецов показывают, что 8% генетического компонента ожирения и БА совпадают;

2) *особенности роста легких*: у детей с повышенной МТ и ожирением наблюдается дисанаптический рост легких – увеличение объема паренхимы легких диспропорционально снижению диаметру ДП (при этом ФЖЕЛ и ОФВ₁ находятся в пределах нормы, но индекс Генслера снижается). Дисанапсис часто проявляется уже в младенчестве и связан с тяжелыми обострениями БА, применением системных ГКС, сниженным ответом на ингаляционные ГКС;

3) *функционирование клеток приобретенного и врожденного иммунитета*, которое может меняться при ожирении. Взаимодействие между Th1 и гладкомышечными клетками ДП может усиливаться при БА, связанной с ожирением;

4) *иннервация ДП*: в исследовании на животных показано, что высокий уровень инсулина при ожирении увеличивает плотность сенсорной иннервации и усиливает рефлекторную бронхоконстрикцию [29].

Пациентов с ожирением и БА можно разделить на несколько категорий, внутри каждой из которых продолжают выделяться дополнительные фенотипы.

1. БА, осложненная ожирением. Это может быть любой фенотип БА, встречающийся у лиц без ожирения. Вероятно, сюда следует отнести пациентов с повышенной МТ вследствие частого применения системных ГКС и снижения физической активности из-за симптомов БА. Для лиц с ожирением и аллергической БА с ранним началом (с высоким уровнем биомаркеров Т2-воспаления) характерно наиболее тяжелое течение заболевания [8].

2. БА вследствие ожирения начинается позже (в возрасте ≥ 12 лет), чаще болеют женщины. Провоспалительные адипокины влияют на развитие неТ2-эндотипа БА, смещая воспалительный процесс в сторону повышения Th1 и 17 [8], формируя неэозинофильный характер воспаления. При обследовании менее характерно повышение монооксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и иммуноглобулина Е, снижен терапевтический ответ на лечение ингаляционными ГКС [29], не столь выражены обструкция и гиперреактивность ДП при спирометрии, у некоторых пациентов может наблюдаться значительное поражение мелких ДП, определяемое при осциллометрии или компьютерной томографии.

На течение БА оказывают влияние и другие компоненты МС. В исследовании UK Biobank продемонстрирована прямая связь между уровнем гликированного гемоглоби-

на и частотой госпитализаций по поводу обострения БА, обратная зависимость между ОФВ₁ и гликированным гемоглобином [30]. Определено, что пациенты с БА, которые принимали в связи с сопутствующим сахарным диабетом (СД) метформин или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, реже обращались в отделения неотложной помощи [31, 32].

Синдром обструктивного апноэ во время сна

В последние годы синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) становится все более распространенным нарушением дыхания, связанным со сном. МС и СОАС взаимно отягощают друг друга. Определены потенциальные механизмы, которые могли бы объяснить их связь: активация симпатической нервной системы, изменение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, образование АФК, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, лептина, ИЛ-6 и других), которые снижались на фоне лечения СОАС путем СИПАП-терапии – метода лечения СОАС, основанного на использовании постоянного положительного давления воздуха в ДП [33].

Общепризнано, что ожирение является одним из главных факторов риска СОАС. Более 1/2 взрослых пациентов с СОАС средней и тяжелой степени характеризуются избыточной МТ, а среди кандидатов на бариатрическое лечение распространенность СОАС составляет 81–90% [34]. Снижение избыточной МТ уменьшало выраженность связанных с ожирением метаболических нарушений и тяжесть индекса апноэ–гипопноэ (ИАГ) [35]. Тем не менее преимущественную прогностическую ценность играет не ИМТ, а окружность шеи (ОШ) [36], которая отражает накопление жировой ткани в области глотки и языка. ОШ независимо ассоциирована как с СОАС, так и с МС: при показателе ОШ≥38 см прогнозирование наличия МС и СОАС характеризуется чувствительностью 54, 58% и специфичностью 70, 79% соответственно [37].

Имеется и обратная взаимосвязь – СОАС способствует увеличению МТ и развитию МС, что обусловлено снижением физической активности, изменением уровня адипокинов (например, грелина, стимулирующего потребление пищи) и обработки мозгом пищевых сигналов [38]. Согласно данным исследования по коррекции избыточной МТ участники с ИАГ≥5 характеризовались меньшими темпами ее снижения, чем лица с ИАГ<5 [39].

Изучается связь СОАС с другими компонентами МС. По данным исследований предполагается двусторонняя и обратная причинно-следственная связь между СОАС и гипергликемией/СД вне зависимости от наличия ожирения. Высокая распространенность СОАС установлена не только у пациентов с СД 2-го типа, но и у лиц с СД 1-го типа без ожирения [39]. Это позволяет предположить, что гипергликемия и нарушение метаболизма глюкозы ускоряют темпы прогрессирования СОАС, а СОАС может индуцировать ИР и СД независимо от ИМТ [39, 40]. Прерывистая гипоксия и фрагментация сна связаны с большей дисфункцией β-клеток островков поджелудочной железы и меньшей чувствительностью к инсулину в тканях-мишенях. Патолофизиологические процессы, лежащие в основе индуцированной гипоксией ИР, включают повышение уровня индуцируемого гипоксией фактора-1 (транскрипционного фактора, отвечающего за регуляцию экспрессии генов при гипоксии и ишемии) и снижение уровня рецептора, активируемого пролифератором пероксисом γ (PPAR-γ). Подавление экспрессии уровня рецептора, активируемого пролифератором пероксисом γ, в жировой ткани снижает поглощение глюкозы и накопление жира в адипоцитах [41].

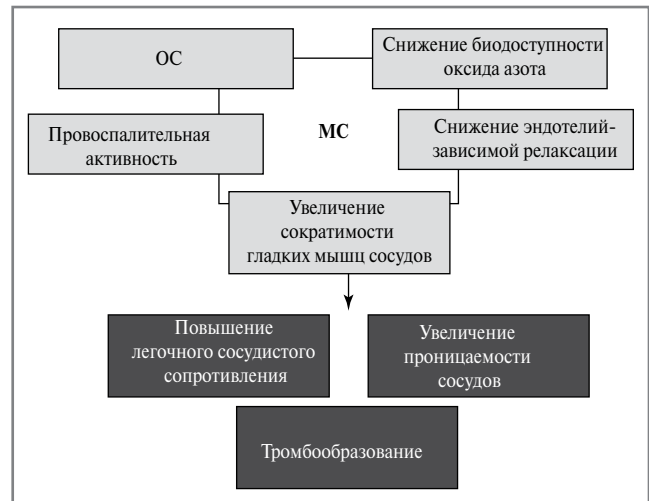


Рис. 2. Взаимосвязь МС и сосудов легких.

Fig. 2. The interconnection between metabolic syndrome and lung vessels.

МС и сосуды малого круга кровообращения

В экспериментальных исследованиях на животных моделях показано, что компоненты МС изменяют проницаемость эндотелия, приводят к сосудистому воспалению, вазоконстрикции и ремоделированию сосудов легких (рис. 2) [42]. Клинические исследования свидетельствуют, например, о связи МС с легочной гипертензией (ЛГ) и острым респираторным дистресс-синдромом при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

Легочная гипертензия

Изучается связь МС с различными формами ЛГ и ремоделированием правого желудочка.

В ряде исследований определена тенденция к более высокой распространенности ИР у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и показано, что ИР, независимо от диагноза СД, связана с худшими исходами при ЛАГ, включая более высокую смертность и необходимость трансплантации легких [43]. В то же время описан «парадокс ожирения»: несмотря на выраженное снижение качества жизни, связанное с ЛАГ, выживаемость без трансплантации была выше у лиц с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной МТ [44].

Распространенность ЛГ при МС выше в группах 2 (при патологии левых отделов сердца) и 3 (вследствие патологии легких и/или гипоксемии) [45]. МС и пожилой возраст тесно связаны с развитием посткапиллярной ЛГ в группе 2. У пациентов с МС наличие сопутствующего СОАС, синдрома ожирения-гиповентиляции, ХОБЛ вызывает гипоксическую вазоконстрикцию. Отмечено, что дневная гипоксемия является более значимой в формировании ЛГ в группе 3 [46]. Купирование нарушений дыхания во сне с помощью СИПАП-терапии приводит к снижению давления в легочной артерии [47].

Острый респираторный дистресс-синдром и COVID-19

Ярким примером связи поражения легких и легочных сосудов у лиц с МС является COVID-19 [47]. Ожирение, ИР, метавоспаление, эндотелиальная дисфункция, протромботическое состояние, атеросклероз и нарушение защитных

сил организма сочетаются с патогенетическими механизмами COVID-19 и его осложнений [48]. МС связан с повышенным риском госпитализации, более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии и стационаре, необходимостью искусственной вентиляции легких и высокой летальностью. С увеличением числа критериев МС риск острого респираторного дистресс-синдрома при COVID-19 возрастал (1 критерий – 10,4%, 2 – 15,3%, 3 – 19,3%, 4 – 24,3%) [49].

Заключение

В статье впервые вводится термин «пульмометаболический синдром», а также подчеркивается важность его своевременной диагностики и лечения. По данным проведенных исследований определена взаимообусловленная связь между МС и болезнями органов дыхания, в основе которой лежат различные патобиологические механизмы, прежде всего низкоинтенсивное хроническое воспаление, ОС, механическое ограничение легочных объемов. Экспериментальные и клинические работы в рассматриваемой области продолжают. Наиболее тяжелыми и распространенными фенотипами в общей клинической

практике являются фенотипы сочетания МС с ХОБЛ, БА, СОАС и ЛГ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Благодарности. Авторы благодарят за идею написания обзора академика РАН А.Г. Чучалина.

Acknowledgments. The authors thank Academician of the Russian Academy of Sciences A.G. Chuchalin for the idea of writing this review.

Список сокращений

АФК – активные формы кислорода

БА – бронхиальная астма

ГКС – глюкокортикостероиды

ДП – дыхательные пути

ИАГ – индекс апноэ–гиппноэ

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия

МС – метаболический синдром

МТ – масса тела

ОС – окислительный стресс

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ОШ – окружность шеи

РЛ – рак легкого

СД – сахарный диабет

СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

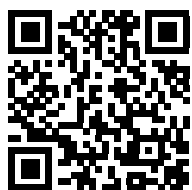
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;188:109924. DOI:10.1016/j.diabres.2022.109924
- Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011–2016. *JAMA.* 2020;323(24):2526–28. DOI:10.1001/jama.2020.4501
- Chiadi E Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149(13):e1023. DOI:10.1161/CIR.0000000000001241
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–91. DOI:10.1152/ajpcell.00379.2020
- Brandao-Rangel MAR, Moraes-Ferreira R, Oliveira-Junior MC, et al. Pulmonary function changes in older adults with and without metabolic syndrome. *Sci Rep.* 2021;11(1):17337. DOI:10.1038/s41598-021-96766-x
- Alrabbaie H, Al-Wardat M, Etoom M, et al. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2025;22:14799731251346194. DOI:10.1177/14799731251346194
- Yuliana ME, Chou HC, Su EC, et al. Uteroplacental insufficiency decreases leptin expression and impairs lung development in growth-restricted newborn rats. *Pediatr Res.* 2024;95(6):1503–9. DOI:10.1038/s41390-023-02946-y
- Wang Y, Wan R, Hu C. Leptin/obR signaling exacerbates obesity-related neutrophilic airway inflammation through inflammatory M1 macrophages. *Mol Med.* 2023;29(1):100. DOI:10.1186/s10020-023-00702-w
- Ip BC, Li N, Jackson-Browne M, et al. Does fetal leptin and adiponectin influence children's lung function and risk of wheeze? *J Dev Orig Health Dis.* 2021;12(4):570–7. DOI:10.1017/S2040174420000951
- Goli SH, Lim JY, Basaran-Akgul N, Templeton SP. Adiponectin pathway activation dampens inflammation and enhances alveolar macrophage fungal killing via LC3-associated phagocytosis. *PLoS Pathog.* 2025;21(3):e1012363. DOI:10.1371/journal.ppat.1012363
- Palma G, Sorice GP, Genchi VA, et al. Adipose Tissue Inflammation and Pulmonary Dysfunction in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7349. DOI:10.3390/ijms23137349
- Buras ED, Converso-Baran K, Davis CS, et al. Fibro-Adipogenic Remodeling of the Diaphragm in Obesity-Associated Respiratory Dysfunction. *Diabetes.* 2019;68(1):45–56. DOI:10.2337/db18-0209
- Suda-Calus M, Dąbrowska K, Gulczyńska E. Infant of a diabetic mother: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2024;30(1):36–41. DOI:10.5114/pedm.2024.137891
- Peters MC, Schiebler ML, Cardet JC, et al. The Impact of Insulin Resistance on Loss of Lung Function and Response to Treatment in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(9):1096–106. DOI:10.1164/rccm.202112-2745OC
- Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res.* 2021;128(7):951–68. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093
- Fang NN, Wang ZH, Li SH, et al. Pulmonary Function in Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2022;20(10):606–17. DOI:10.1089/met.2022.0045
- Noori IF, Jabbar AS. Impact of weight reduction surgery on static and dynamic lung volumes. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;66:102457. DOI:10.1016/j.amsu.2021.102457

18. Fekete M, Szollosi G, Tarantini S, et al. Metabolic syndrome in patients with COPD: Causes and pathophysiological consequences. *Physiol Int.* 2022;109(1):90-105. DOI:10.1556/2060.2022.00164
19. Tenda ED, Henrina J, Setiadharna A, et al. The impact of body mass index on mortality in COPD: an updated dose-response meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024;33(174):230261. DOI:10.1183/16000617.0261-2023
20. Сулейманова А.К., Баранова И.А. Оценка взаимосвязи параметров периферической скелетной и дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2020;92(3):36-41 [Suleymanova AK, Baranova IA. Evaluation of the relationship between the parameters of peripheral skeletal and respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(3):36-41 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.03.000448
21. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Терапевтический архив.* 2020;92(3):13-8 [Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevsky AV. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(3):13-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.03.000265
22. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582(1):97-105. DOI:10.1016/j.febslet.2007.11.057
23. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. DOI:10.3322/caac.21834
24. Zhang Z, Liu Q, Huang C, et al. Correction: Association Between Metabolic Syndrome and the Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2023;55(12):e6. DOI:10.1055/a-2211-2166
25. Karamzad N, Izadi N, Sanaie S, et al. Asthma and metabolic syndrome: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2020;12(2):120-8. DOI:10.34172/jcvtr.2020.20
26. Bal C, Pohl W, Milger K, et al. Characterization of Obesity in Severe Asthma in the German Asthma Net. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(11):3417-3424.e3. DOI:10.1016/j.jaip.2023.06.049
27. Parasuraman G, Ayyasamy L, Aune D, et al. The association between body mass index, abdominal fatness, and weight change and the risk of adult asthma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep.* 2023;13(1):7745. DOI:10.1038/s41598-023-31373-6
28. Johnson O, Gerald LB, Harvey J, et al. An Online Weight Loss Intervention for People With Obesity and Poorly Controlled Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(6):1577-1586.e3. DOI:10.1016/j.jaip.2022.02.040
29. UpToDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/obesity-and-asthma?search=asthma%20and%20obesity&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed: 02.08.2025.
30. Yang G, Han YY, Forno E, et al. Glycated Hemoglobin A(1c), Lung Function, and Hospitalizations Among Adults with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3409-3415.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2020.06.017
31. Wu TD, Fawzy A, Akenroye A, et al. Metformin Use and Risk of Asthma Exacerbation Among Asthma Patients with Glycemic Dysfunction. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):4014-20.e4. DOI:10.1016/j.jaip.2021.07.007
32. Foer D, Beeler PE, Cui J, et al. Asthma Exacerbations in Patients with Type 2 Diabetes and Asthma on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):831-40. DOI:10.1164/rccm.202004-0993OC
33. Fiedorczuk P, Polecka A, Walasek M, Olszewska E. Potential Diagnostic and Monitoring Biomarkers of Obstructive Sleep Apnea-Umbrella Review of Meta-Analyses. *J Clin Med.* 2022;12(1):60. DOI:10.3390/jcm12010060
34. Zhu C, Tang S, Xiao J, et al. Insulin Resistance, but Not Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Hepatic Steatosis in Chinese Patients with Severe Obesity. *Obes Facts.* 2023;16(4):344-55. DOI:10.1159/000528789
35. Messineo L, Bakker JP, Cronin J, et al. Obstructive sleep apnea and obesity: A review of epidemiology, pathophysiology and the effect of weight-loss treatments. *Sleep Med Rev.* 2024;78:101996. DOI:10.1016/j.smrv.2024.101996
36. Catalan Serra P. Age, gender, neck circumference, and epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the challenge to predict OSA in advanced COPD. *Sleep Med.* 2022;89:130-1. DOI:10.1016/j.sleep.2021.12.005
37. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, et al. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(4):231-41. DOI:10.1089/met.2013.0093
38. Hefferman A, Duplancic D, Kumric M, et al. Metabolic Crossroads: Unveiling the Complex Interactions between Obstructive Sleep Apnoea and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3243. DOI:10.3390/ijms25063243
39. Panou T, Roukas K, Chadia K, et al. Obstructive Sleep Apnoea and Type 1 Diabetes Mellitus: A Neglected Relationship? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2025;133(1):40-50. DOI:10.1055/a-2414-5487
40. Mehrdad M, Azarian M, Sharafkhaneh A, et al. The association between OSA and glycemic control in diabetes. *Int J Prev Med.* 2023;14:26. DOI:10.4103/ijpvm.ijpvm_356_21
41. Adeva-Andany MM, Dominguez-Montero A, Castro-Quintela E, et al. Hypoxia-Induced Insulin Resistance Mediates the Elevated Cardiovascular Risk in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Comprehensive Review. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(6):231. DOI:10.31083/j.rcm2506231
42. Willson C, Watanabe M, Tsuji-Hosokawa A, Makino A. Pulmonary vascular dysfunction in metabolic syndrome. *J Physiol.* 2019;597(4):1121-41. DOI:10.1113/JP275856
43. Khaing P, Pandit P, Awsare B, Summer R. Pulmonary Circulation in Obesity, Diabetes, and Metabolic Syndrome. *Compr Physiol.* 2019;10(1):297-316. DOI:10.1002/cphy.c190018
44. Min J, Feng R, Badesch D, et al. Obesity in Pulmonary Arterial Hypertension. The Pulmonary Hypertension Association Registry. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(2):229-37. DOI:10.1513/AnnalsATS.202006-612OC
45. Ussavarungsi K, Thomas CS, Burger CD. Prevalence of metabolic syndrome in patients with pulmonary hypertension. *Clin Respir J.* 2017;11(6):721-6. DOI:10.1111/crj.12406
46. Masa JF, Benitez ID, Javaheri S, et al. Risk factors associated with pulmonary hypertension in obesity hypoventilation syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2022;18(4):983-92. DOI:10.5664/jcsm.9760
47. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021;57(1):2002258. DOI:10.1183/13993003.02258-2020
48. Dissanayake H. COVID-19 and metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(4):101753. DOI:10.1016/j.beem.2023.101753
49. Denson JL, Gillet AS, Zu Y, et al. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2140568. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.40568

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2025



OMNIDOCTOR.RU

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями

Л.Г. Амбатьелло[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – основная мишень применяемых лекарственных препаратов для обеспечения гипотензии, кардио- и нефропротекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Однако назначение препаратов из этой группы, в первую очередь ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), может приводить к развитию нежелательных явлений (НЯ) у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ). иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) имеют схожую эффективность при лечении ССЗ. В случае появления НЯ пациенты, получающие иАПФ по поводу артериальной гипертензии, могут быть переведены на прием БРА II, однако для лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST иАПФ рекомендованы в качестве 1-й линии; преимущества БРА II при этих заболеваниях не доказаны. Антагонисты минералокортикостероидных рецепторов (АМКР) также достаточно часто назначаются у пациентов с ССЗ в составе комбинированной терапии. У спиронолактона и эплеренона, помимо доказанной эффективности в лечении ССЗ, в ряде работ показана антифиброзная и противовоспалительная эффективность, в том числе в легочной ткани, а также способность влиять на прогрессирующее течение фиброзных заболеваний. Этот класс лекарственных средств интенсивно исследуется. В США, Европе и Японии уже зарегистрированы новые препараты из подкласса нестероидных АМКР. Изучение возможностей АМКР в настоящее время очень перспективно для пациентов с сочетанием ССЗ и БОЗ, ввиду того что имеется потенциальная возможность этих препаратов воздействовать на воспаление и фиброз легочной ткани у пациентов с БОЗ. Таким образом, обзор посвящен анализу эффективности и безопасности применения препаратов из группы РААС у пациентов с ССЗ и БОЗ, причинам возникновения нежелательных явлений, а также предложена тактика ведения при их возникновении.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, бронхообструктивные заболевания, блокаторы РААС, кашель на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты минералокортикостероидных рецепторов

Для цитирования: Амбатьелло Л.Г. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. Терапевтический архив. 2026;98(3):189–195.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203546

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

REVIEW

Renin-angiotensin-aldosterone system blockers in the treatment of patients with cardiovascular diseases combined with bronchial obstruction diseases: A review

Lali G. Ambatiello[✉]

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the main target of pharmacological agents used to achieve blood pressure reduction as well as cardio- and nephroprotection in patients with cardiovascular diseases (CVD). However, the use of drugs from this group, primarily angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), may lead to the development of adverse events (AEs) in patients with obstructive lung diseases (OLD). ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) have comparable efficacy in the treatment of CVD. In the event of AEs, patients receiving ACE inhibitors for arterial hypertension may be switched to ARBs. However, for the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction, ACE inhibitors are recommended as first-line therapy; the benefits of ARBs in these conditions have not been proven. Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are also frequently prescribed to patients with CVD as part of combination therapy. In addition to their proven efficacy in the treatment of CVD, spironolactone and eplerenone have demonstrated antifibrotic and anti-inflammatory effects in a number of studies, including effects in lung tissue, as well as the ability to influence the progressive course of fibrotic diseases. This class of drugs is being intensively studied. In the United States, Europe, and Japan, new agents from the subclass of nonsteroidal MRAs have been approved. Currently, investigation of the potential of MRAs is highly promising for patients with coexisting CVD and OLD, given the potential of these drugs to affect inflammation and fibrosis in lung tissue. Thus, this review is devoted to the analysis of the efficacy and safety of RAAS-targeting drugs in patients with CVD and OLD, the causes of adverse events, and proposes management strategies for their occurrence and possible correction.

Keywords: cardiovascular diseases, bronchial obstruction diseases, renin-angiotensin-aldosterone system blockers, cough caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors, mineralocorticosteroid receptor antagonists

For citation: Ambatiello LG. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers in the treatment of patients with cardiovascular diseases combined with bronchial obstruction diseases: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2026;98(3):189–195.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203546

Информация об авторе / Information about the author

[✉] Амбатьелло Лали Гурамовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: lali.ambatiello@mail.ru

[✉] Lali G. Ambatiello. E-mail: lali.ambatiello@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1138-3361

Частота сочетания сердечно-сосудистых (ССЗ) и бронхообструктивных заболеваний (БОЗ), таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА), достаточно высока, в том числе из-за общих факторов риска (курение, воспаление, старение) и патофизиологических взаимосвязей [1]. ХОБЛ наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ), варьируя от 6,8 до 76,3% [2], ишемической болезнью сердца в 20–30%, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – 10–30%, аритмиями – 10–15% случаев [3].

Частота БОЗ среди пациентов кардиологического профиля может быть недооценена из-за схожих жалоб и некоторых клинических проявлений. Согласно недавним данным, полученным в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», из 1000 больных, госпитализированных по поводу ССЗ, о своем бронхолегочном заболевании знали 14% пациентов, из которых ХОБЛ была в 41%, БА – в 52% и сочетание ХОБЛ и БА – в 7% случаев. После дообследования были выявлены новые случаи. Анализ результатов показал, что частота нераспознанных случаев ХОБЛ среди госпитализированных в кардиологический стационар пациентов составила 57%, ХОБЛ в сочетании с БА – 74,3%, БА – 10,2% [4]. Гиподиагностика БОЗ распространена во всех странах и, по данным исследований, у взрослых в общей популяции варьирует в широком диапазоне: в Европе частота недиагностированных случаев ХОБЛ достигает 64% [5]. По данным ретроспективных исследований, у 14–26% этот диагноз не установлен даже несмотря на наличие изменений при спирометрии [6, 7]. Частота недиагностированных случаев БА колеблется от 19 до 73% [8].

Сочетание БОЗ и ССЗ отягощает течение и исходы каждого из заболеваний, а также накладывает определенный отпечаток на тактику лечения, имеет ограничения по применению различных групп лекарственных препаратов, особенно в сочетании с БА.

В гормональной регуляции артериального давления (АД) принимают участие катехоламины, антидиуретический гормон, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и натрийуретические пептиды – антагонисты РААС [9].

РААС – основная мишень применяемых медицинских препаратов для обеспечения гипотензии, кардио- и нефропротекции пациента. Ключевые компоненты РААС, на которые возможно медикаментозное влияние, включают ренин, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – основной активный пептид, конвертирующий ангиотензин (АТ) I в АТ II и инактивирующий брадикинин, АТ II – высокоактивное соединение, стимулирующее рецепторы четырех типов (АТ₁-, АТ₂-, АТ₃-, АТ₄-рецепторы), из которых наиболее изучены первые два и альдостерон [9] (табл. 1).

Ингибиторы АПФ (иАПФ) – наиболее часто используемые препараты для лечения ССЗ с большой доказательной базой, обладают мощными эффектами, такими как вазодилатация, вазо-, кардио- и нефропротекция, повышение фибринолитической активности крови, повышение чувствительности тканей к инсулину, антиатерогенные, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты [9]. Влияние иАПФ на обмен АТ заключается в блокаде образования АТ II, подавлении активации АТ₁-рецепторов, а весь АТ I превращается в АТ (1–7), стимулирующий только АТ₂-рецепторы (рис. 1) [9].

Это группа имеет довольно много побочных эффектов. У пациентов с БОЗ особое внимание заслуживают нежелательные явления (НЯ) с бронхолегочными эффектами, такие как кашель и бронхоспазм.

Таблица 1. Сравнение локализации АТ II рецепторов и опосредованных их стимуляцией эффектов

Table 1. Comparison of the localization of AT II receptors and their stimulation-mediated effects

	АТ ₁ -рецепторы	АТ ₂ -рецепторы
Локализация	<ul style="list-style-type: none"> • гладкомышечные клетки сосудов; • эндотелиоциты; • кардиомиоциты; • фибробласты; • клетки клубочковой зоны коркового вещества надпочечников 	<ul style="list-style-type: none"> • эндотелий сосудов; • гладкомышечные клетки сосудов (предположительно); • кардиомиоциты; • клетки проксимальных извитых канальцев почек
Эффекты стимуляции	<ul style="list-style-type: none"> • вазоконстрикция; • задержка Na и воды, повышение ОЦК; • повышение АД; • образование активных форм кислорода; • усиление воспаления; • гипертрофия и пролиферация клеток сосудов и миокарда; • ремоделирование миокарда; • прогрессирование ХСН 	<ul style="list-style-type: none"> • вазодилатация; • натрийурез, снижение ОЦК; • снижение АД; • подавление продукции активных форм кислорода, антиоксидантный эффект; • подавление воспаления; • торможение гипертрофии, подавление пролиферации, апоптоз; • подавление ремоделирования миокарда; • подавление нефросклероза; • антиангинальный эффект (предположительно)

Механизмы развития кашля достоверно не установлены до сих пор. Считается, что это реализуется за счет брадикинина, инактивация которого не происходит или снижается [10].

С одной стороны, брадикинин – мощный вазодилататор, обладающий кардиопротективным и вазопротективным действием, потенцирует натрийурез [9], с другой стороны, увеличение концентрации брадикинина непосредственно вызывает сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, а также может привести к развитию воспалительных реакций. Увеличение концентрации кининов приводит к избыточной продукции простагландинов и тромбоксанов, которые также могут вызывать кашель и бронхообструкцию за счет стимуляции центростремительных нервных волокон в дыхательных путях. Кроме того, АПФ регулирует метаболизм субстанции Р, принимающей участие в развитии гиперчувствительности. Применение иАПФ создает условия для избыточного накопления субстанции Р в ткани легкого. Наконец, иАПФ увеличивают продукцию оксида азота (NO) в дыхательных путях, что также может стимулировать кашлевой рефлекс и бронхоспазм [10].

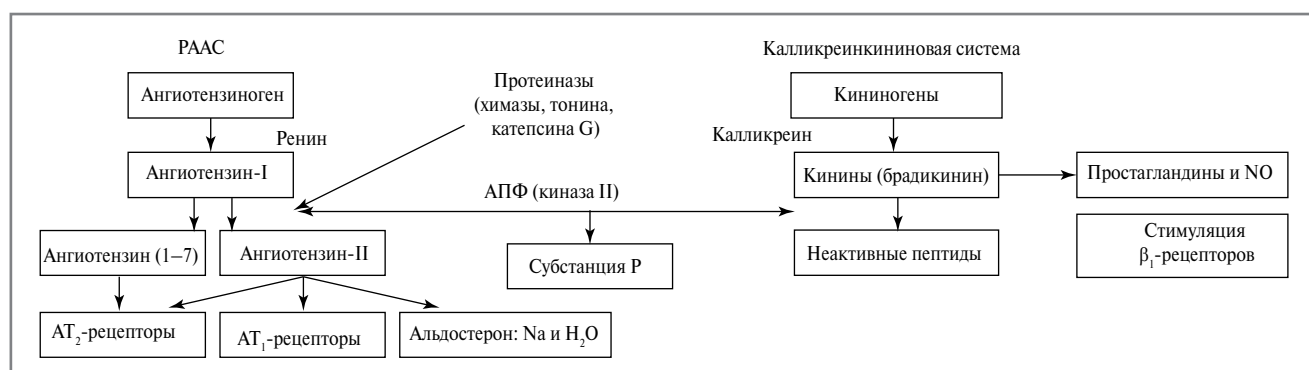


Рис. 1. Схема РААС и калликреинкининовой системы.

Fig. 1. Scheme of RAS and kallikreinkin systems.

Применение иАПФ может быть особенно опасно у больных БА, у которых уровень АПФ в дыхательных путях итак значительно ниже, чем у здоровых лиц, соответственно, концентрация брадикинина исходно повышена [10]. У некоторых больных БА брадикинин даже может вызывать эпизоды бронхообструкции.

У пациентов с ХОБЛ, напротив, блокада АПФ может иметь положительное значение из-за подавления воспаления и фиброза. Известно, что АТ II участвует в запуске системы воспаления путем стимуляции высвобождения цитокинов, в том числе интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и моноцитарного хемотаксического белка – 1. Исследования *in vitro* показали, что АТ II – профиброзный компонент, вызывает повышенную регуляцию экспрессии генов коллагена в фибробластах легких человека. АТ II оказывает иммуномодулирующее действие на Т-клеточные ответы, которые опосредуют повреждение легочной ткани, связанное с ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ обнаружено 5–6-кратное увеличение соотношения АТ₁-/АТ₂-рецептора в областях выраженного фиброза, окружающих бронхиолы, что коррелирует со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Это подтверждает роль АТ II в индуцировании сужения бронхов через АТ₁-рецептор [11].

Частота возникновения кашля не ясна и колеблется от 2,8 до 44% по данным разных исследований. Однако в тех же исследованиях сообщается, что кашель довольно часто встречается в группе плацебо, например до 11,1% в китайской популяции, 9% – в европейской. Частота кашля зависит от национальности, так, среди китайцев доходит до 44% (у 46% – на фоне приема каптоприла, у 41,8% – эналаприла) [10]. Женщины жалуются на кашель значительно чаще, чем мужчины (14,6% женщин против 6,0% мужчин) [10]. У больных с ХСН кашель развивается достоверно чаще, чем у пациентов с АГ (в 26 и 14% случаев соответственно) [10]. Кашель, обусловленный иАПФ, при ХСН обычно появляется раньше, чем при АГ.

Кашель зарегистрирован при использовании всех препаратов этой группы, наиболее часто при использовании периндоприла и рамиприла, наименьшая частота кашля отмечалась в исследовании лизиноприла у больных с ХСН – менее 1% [10].

Индивидуальные различия пытались объяснить генетическим полиморфизмом ферментов, превращающих АТ I в АТ II, и рецепторов брадикинина. В подтверждение роли брадикинина проведено генотипирование у 190 пациентов японской популяции с АГ, находящихся на лечении иАПФ, из которых у 70 пациентов отмечался кашель и у 120 кашель отсутствовал [12]. Проанализированы различ-

ные полиморфизмы, включая ACE вставка/делеция (I/D), рецептор ангиотензина II 1-го типа (1166A/C), рецептор 2-го типа (3123C/A), рецептор брадикинина B2 (-58T/C, экзон 1, I/D). Генотип TT и аллель T-рецептора брадикинина B2 (-58T/C) идентифицированы со значительно более высокой частотой у пациентов с кашлем, чем у пациентов без кашля. Это позволило предположить, что транскрипционная активность промотора рецептора брадикинина B2 участвует в возникновении кашля, что может способствовать выявлению пациентов с риском развития этого побочного эффекта иАПФ.

В 2020 г. опубликованы результаты исследования, проведенного среди пациентов кардиологической клиники с иАПФ-индуцированным кашлем [13]. Пациенты, которые получали лечение иАПФ без побочных эффектов, составили группу контроля. Бронхиальная гиперреактивность, ринит, атопия и семейный анамнез астмы чаще встречались у пациентов с кашлем, вызванным иАПФ, и представляют собой существенный фактор риска. Пациенты с иАПФ-индуцированным кашлем имели значительно более высокую частоту диагностированной БА [ОР 8,28 (95% ДИ 3,26–21,03); $p < 0,001$]. Однако тот факт, что большинство пациентов с БА хорошо переносят терапию иАПФ, указывает на то, что, вероятно, тут задействованы и другие механизмы.

Чуть позже проанализирован большой набор продольных данных 642 336 пациентов из базы рандомизированных клинических исследований Великобритании, начинающих терапию иАПФ, включая 40 953 пациента с активной БА и 601 383 пациента группы контроля без БА [14]. Выявлено, что только 17,4% пациентов с активной БА перешли на прием БРА II по сравнению с 14,6% пациентов группы контроля. Риск переклечения также связан с полом [выше у женщин против мужчин: относительный риск (ОР) 1,46, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,45–1,47], пожилым возрастом (выше у пациентов старше 60 лет против <40 лет: ОР 1,66, 95% ДИ 1,62–1,70) и более высоким индексом массы тела (≥ 25 кг/м² против <20 кг/м²: ОР 1,55, 95% ДИ 1,51–1,59). Примечательно, что риск снижен у пациентов с ХОБЛ (ОР 0,89, 95% ДИ 0,87–0,91). Очевидно, что это крупнейшее исследование на сегодняшний день, предполагающее, что БА – фактор риска непереносимости иАПФ.

Вместе с тем применение иАПФ у больных с БОЗ обычно не ассоциировано с нарушением функции внешнего дыхания, кроме редких случаев появления одышки, бронхоспазма или сухих хрипов в легких [10].

Результаты крупного шведского исследования показали, что иАПФ могут быть связаны с нарастанием тяжести

БА у некоторых пациентов с АГ [15]. Установлено, что в общей сложности 1215 побочных реакций на лекарственные препараты, вероятно, связаны с лечением иАПФ, из которых примерно 1/3 (34,9%) относилась к респираторным реакциям. Кашель наблюдался в подавляющем большинстве случаев (до 88,21%), одышка была у 4,48%, обострение БА – у 2,59%, бронхоспазм – у 1,42%. Таким образом, случаи, как-то связанные с бронхолегочными НЯ, составили чуть менее 3% от всех зарегистрированных НЯ. Тем не менее 5 пациентов госпитализированы в связи с потребностью в лечении бронходилататорами или вентиляционной поддержке, 6 пациентов лечились противоастматическими препаратами в амбулаторных условиях. Таким образом, симптомы обструкции дыхательных путей в связи с лечением иАПФ, по-видимому, можно считать редкой, но потенциально серьезной реакцией.

Еще одно крупное исследование, включающее 117 922 пациента ≥ 18 лет, показало, что лечение АГ иАПФ ассоциировалось с повышением тяжести течения БА, включая более частое использование ингаляторов с β -антагонистом короткого действия в течение года (ОР 1,19, 95% ДИ 1,14–1,24), увеличение числа посещений отделений неотложной терапии или госпитализаций (ОР 1,32, 95% ДИ 1,25–1,39), а также более частое использование системных глюкокортикоидов (ОР 1,11, 95% ДИ 1,08–1,14) [16].

Бронхоспазм – очень редкое НЯ. Так, по данным Шведского регистра, оно развивалось с частотой примерно 1:6200 назначений иАПФ, чаще у лиц, страдающих БА [10]. Бронхоспазм не зависит от группы иАПФ: международная система информации о лекарственных средствах ВОЗ насчитывает 2468 рапортов о бронхообструкции на фоне приема каптоприла, 4176 – эналаприла и 1318 – лизиноприла [10]. Бронхообструктивный синдром обычно протекает тяжело и часто требует госпитализации.

Что же касается применения БРА II у пациентов с БА, то оно, по-видимому, не приводит ни к кашлю, ни к повышению чувствительности дыхательных путей даже у пациентов с иАПФ-индуцированным кашлем.

Н. Тапаке и соавт. исследовали негативные бронхолегочные эффекты кандесартана ($n=30$) против блокаторов кальциевых каналов (нифедипин/манидипин, $n=30$) у пациентов с АГ и БА и известной непереносимостью иАПФ [17]. Спустя 6 мес наблюдения ни один пациент не жаловался на постоянный кашель, не было изменений легочной функции. Бронхиальная гиперчувствительность имела тенденцию к улучшению в группе кандесартана ($p>0,05$). Предполагается, что кандесартан так же эффективен и безопасен, как антагонисты кальция, при лечении АГ у пациентов с симптоматической БА.

Результаты метаанализа 11 рандомизированных контролируемых исследований [18] у пациентов с непереносимостью иАПФ показали, что у БРА II значительно меньше случаев кашля по сравнению с иАПФ, а риски прекращения лечения, ангионевротического отека и кашля у БРА II аналогичны плацебо. Риск других НЯ, таких как гипотензия, почечная недостаточность и гиперкалиемия, напротив, более частый у БРА II по сравнению с плацебо.

Исследования показывают, что БРА II способствуют подавлению воспаления и фиброза за счет блокады АТ II, что может иметь значение у пациентов с БОЗ [11]. Так, есть данные, что цитокиновый ответ, опосредованный АТ II, может быть ингибирован лозартаном. Лозартан улучшал маркеры окислительного стресса, активацию металлопротеазы и ремоделирование эластина за счет ингибирования трансформирующего фактора роста β на мышечной модели

эмфиземы и в биопсии легких пациентов с ХОБЛ. Ирбесартан на мышечной модели эмфиземы обнаруживает преимущества в отношении тяжести гистологической эмфиземы, податливости легких и способности к физической нагрузке после лечения.

Вероятно, эти эффекты можно считать предпосылками к лучшей выживаемости пациентов с ХОБЛ. Так, анализ данных пациентов из базы Банка медицинской информации для интенсивной терапии (Бостон, США) показал, что 30-дневная смертность значительно ниже у получающих иАПФ/БРА II до госпитализации по сравнению с контрольной группой (ОР 0,50, 95% ДИ 0,29–0,86; $p=0,013$). Продолжающееся внутривенное применение иАПФ/БРА II также было эффективным: кривые Каплана–Мейера показали значительную разницу в выживаемости между двумя группами [19].

Помимо провоспалительного и профиброзного действий, АТ II принимает участие в дисфункции скелетной мускулатуры [11]. Показано, что увеличение концентрации АТ II приводит к кахексии у мышей из-за ингибирующего действия на систему инсулиноподобного фактора роста 1 и стимуляции протеолитического пути убиквитина протеасомы. Лечение иАПФ эналаприлом уменьшало АТ II-зависимое воспаление и повреждение мышц в модели мышей с дистрофией. В отличие от БРА II, специфическое ингибирование АПФ поддерживает выработку брадикинина, способно противодействовать АТ II-опосредованным эффектам в скелетных мышцах.

Единственный представитель группы **прямых ингибиторов ренина** – алискирен, высокоактивный селективный ингибитор ренина непептидной природы, который зарегистрирован относительно недавно (2007 г.).

Секреция ренина почками и активация РААС происходит при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК) и почечного кровотока по механизму обратной связи, в том числе на фоне применения иАПФ и БРА II, что также служит причиной ускользания эффективности блокаторов РААС. Ренин через ангиотензиноген способствует образованию АТ II, вазоконстрикции и секреции альдостерона, поэтому ингибирование ренина позволяет достичь более полной блокады системы РААС [9].

В 2010-х гг. исследования алискирена замедлились из-за риска побочных эффектов (гиперкалиемия, почечная дисфункция), особенно на фоне его комбинации с другими блокаторами РААС у пациентов с сахарным диабетом (СД) [20]. В настоящее время нет крупных клинических исследований по его применению у пациентов с ХОБЛ или БА.

Минералокортикоидные рецепторы (МКР) присутствуют во многих органах и тканях, в том числе в легких. Классическим эффектом активации МКР считается влияние на водно-электролитный баланс. Кроме того, повышенная концентрация альдостерона приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда через прямую стимуляцию рецепторов кардиомиоцитов и не связана с уровнем АД [21]. Повышенный уровень альдостерона ассоциируется с повышением жесткости артерий у больных АГ посредством формирования эндотелиальной дисфункции. Активация МКР легких альдостероном способствует фиброзу легочной ткани (через трансформирующий фактор роста β), воспалению (усиление выработки провоспалительных цитокинов), отеку слизистой (из-за задержки Na и воды) [21].

К одобренным к применению АМКР относится спиронолактон и эплеренон. Спиринолактон – неселективный

конкурентный антагонист альдостерона, похожий на эндогенный прогестерон, проявляет свои эффекты посредством регуляции обмена Na и K в дистальных извитых почечных канальцах. Спиринолактон вызывает выведение повышенного количества ионов Na, Cl и воды и задержку ионов K, приводя к мочегонному и гипотензивному эффектам [9].

Нет данных о том, что применение спинолактона приводит к появлению бронхолегочных НЯ у пациентов с ССЗ и БОЗ. Напротив, экспериментальные модели демонстрируют его способность ослаблять острые повреждения легких и фиброз, частично за счет ингибирования МКР-опосредованного переключения циркулирующего моноцита и фенотипа альвеолярного макрофага [22, 23]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOPCAT по оценке эффективности спинолактона в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХСН с сохраненной фракцией выброса оказалось, что его влияние на сердечно-сосудистую и общую смертность значительно различается в зависимости от наличия БОЗ: снижение риска более значительно среди тех, у кого есть легочное заболевание, по сравнению с теми, у кого его нет [24].

Эплеренон – высокоселективный АМКР. Экспериментальные работы на мышах показывают, что эплеренон, как и спинолактон, обладает значительным фармакологическим потенциалом действия в дыхательной системе посредством ослабления воспаления легких [25].

По сравнению с плацебо в группе эплеренона реже встречались такие побочные эффекты, как кашель и одышка, тем не менее кашель заявлен как одно из возможных НЯ. Это можно объяснить тем, что эплеренон, блокируя МКР, теоретически снижает воспаление и фиброз, однако в некоторых случаях может приводить к нарушению баланса электролитов в дыхательных путях, а также к изменению секреции слизи и, как следствие, к раздражению кашлевых рецепторов.

Стероидные АМКР хотя и снижают смертность, но имеют ограничения в назначении из-за предполагаемого риска гиперкалиемии и гормональных побочных эффектов. Открытие нестероидных АМКР представляет собой новое важное направление в терапии ССЗ. Показано, что они, так же как стероидные АМКР, обладают противовоспалительными, антиремоделирующими и антифибротическими свойствами в почках, сердце и сосудах. В настоящее время разрабатывается и проходит клиническую оценку несколько нестероидных АМКР, из которых эсаксеренон (esaxerenone) и финеренон (finerenone) уже одобрены к применению. В Японии эсаксеренон зарегистрирован для лечения эссенциальной гипертензии и изучен при диабетической нефропатии [26]. Финеренон (Kerendia) одобрен для медицинского применения в США в июле 2021 г. для уменьшения риска снижения функции почек, почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти, нефатальных сердечных приступов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у взрослых с хронической болезнью почек (ХБП), связанной с СД 2-го типа (СД 2) [27], и в Европейском союзе в феврале 2022 г. для лечения ХБП (стадии III и IV с альбуминурией), связанной с СД 2 у взрослых [28].

Финеренон по сравнению со стероидными аналогами более мощно подавляет МКР, фиброз и более равномерно распределяется между сердцем и почками. Клинические исследования FIGARO-DKD и FIDELIO-DKD проде-

монстрировали, что финеренон снижает риск основных почечных и сердечно-сосудистых событий на фоне максимально поддерживаемого ингибирования РААС у пациентов с ХБП, связанной с СД 2 [29, 30]. Нестероидные АМКР в настоящее время оцениваются при ХСН и для совместного применения с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2. Эти революционные препараты могут стать важной терапией в спектре кардиоренальных заболеваний.

Что касается пациентов с БОЗ, нестероидный АМКР финеренон также имеет перспективы. В настоящее время он исследуется на животных моделях легочного фиброза и уже показал антифиброзную/противовоспалительную эффективность и способность влиять на прогрессирующее течение фиброзных заболеваний [31].

По следам исследования TOPCAT эффективность финеренона по сравнению с плацебо была оценена в соответствии со статусом ХОБЛ в заранее определенном анализе FINEARTS-HF у пациентов с ХСН [32]. Скорректированный риск первичной конечной точки и смерти по всем причинам исходно выше у ХОБЛ (ОР 1,44, 95% ДИ 1,21–1,71), чем у других сопутствующих заболеваний. По сравнению с другими пациентами у больных с ХОБЛ худший функциональный класс ХСН и показатели анкеты кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ), они чаще имели предыдущие госпитализации по поводу ХСН, мерцательную аритмию / трепетание предсердий, ожирение, заболевания периферических артерий и гипертонию, а также повышенный уровень тропонина Т. По сравнению с плацебо финеренон снижал риск прогрессирования ХСН и сердечно-сосудистой смертности одинаково у пациентов с ХОБЛ (ОР 0,84, 95% ДИ 0,61–1,16) и без нее (ОР 0,84, 95% ДИ 0,73–0,97); $p=0,93$. Эффекты финеренона на вторичные клинические точки также подтверждены, но не имели различий в зависимости от наличия ХОБЛ. Финеренон значительно улучшал функциональный класс от базового уровня за 12 мес у пациентов с ХОБЛ, в отличие от пациентов без ХОБЛ ($p=0,048$). Это исследование имеет методологические изъяны, основной из которых – отсутствие исходной сопоставимости групп, тем не менее демонстрирует положительное влияние финеренона на течение ХОБЛ.

Таким образом, среди групп препаратов, оказывающих медикаментозное влияние на РААС, наиболее часто назначаемые – иАПФ и БРА II. В целом они имеют схожую эффективность при лечении ССЗ, имея некоторые особенности у пациентов с БОЗ.

Предпочтение для назначения БРА II нужно отдавать только при наличии атопического фона / атопических реакций в анамнезе, особенно у больных БА или переносимостью иАПФ в анамнезе. При назначении иАПФ нужно внимательно оценивать появление НЯ и при выявлении кашля провести обследование на предмет наличия БА, что актуально ввиду значительной гиподиагностики БОЗ. Адекватная терапия БА (применение глюкокортикостероидов и бронхолитиков), вероятно, снижает риск НЯ со стороны иАПФ.

Нет однозначного ответа на вопрос о том, в каких случаях при развитии кашля следует отменять иАПФ. Так, больные, получающие иАПФ по поводу АГ, могут быть переведены на прием БРА II, однако для лечения ХСН со сниженной фракцией выброса [33], при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST [34] и остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST иАПФ рекомендованы в качестве препаратов 1-й линии [35], преимущества БРА II при этих заболеваниях не доказаны.

АМКР также достаточно часто назначаются у пациентов с ССЗ в составе комбинированной терапии. У спиронолактона и эплеренона, помимо доказанной эффективности в лечении ССЗ, в ряде работ показана антифиброзная и противовоспалительная эффективность в том числе в легочной ткани, а также способность влиять на прогрессирующее течение фиброзных заболеваний. Этот класс лекарственных средств интенсивно исследуется. В США и Японии уже зарегистрированы новые препараты из подкласса нестероидных АМКР. Изучение возможностей АМКР в настоящее время очень перспективно для пациентов с сочетанием ССЗ и БОЗ, ввиду того что имеется потенциальная возможность этих препаратов воздействовать на воспаление и фиброз легочной ткани у пациентов с БОЗ.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declare that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author contribution. The author declare the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
 АД – артериальное давление
 АМКР – антагонисты минералокортикостероидных рецепторов
 АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
 АТ – ангиотензин
 БА – бронхиальная астма
 БОЗ – бронхообструктивное заболевание
 БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ДИ – доверительный интервал
 иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

МКР – минералокортикоидные рецепторы
 НЯ – нежелательное явление
 ОР – относительный риск
 ОЦК – объем циркулирующей крови
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые заболевания и хронические обструктивные болезни легких: патофизиологические особенности и выбор тактики лечения. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):78-83 [Ambatiello LG, Chazova IE. Cardiovascular and chronic obstructive pulmonary diseases: pathophysiological processes and treatment tactics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(3):78-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.03.000456
2. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):7-34 [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambatiello LG, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Systemic hypertension*. 2020;17(3):7-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.3.200294
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-55. DOI:10.1164/rccm.200703-456SO
4. Климова А.А., Амбатьелло Л.Г., Смолякова Е.В., и др. Частота выявления сочетанной бронхообструктивной патологии у пациентов с артериальной гипертонией, поступающих в специализированный кардиологический стационар. *Системные гипертензии*. 2023;20(1):35-43 [Klimova AA, Ambatiello LG, Smolyakova EV, et al. Frequency of detection of combined broncho-obstructive pathology in patients with arterial hypertension admitted to a specialized cardiology hospital. *Systemic Hypertension*. 2023;20(1):35-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2023-1-35-43
5. Delmas MC, Benezet L, Ribet C, et al. Underdiagnosis of obstructive lung disease: findings from the French CONSTANCES cohort. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):319. DOI:10.1186/s12890-021-01688-z
6. Perret J, Sean Yip SW, Idrose NS, et al. Undiagnosed and 'overdiagnosed' COPD using postbronchodilator spirometry in primary healthcare settings: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001478. DOI:10.1136/bmjresp-2022-001478
7. Roucoux G, Scanferla E, Delorme M, et al. Twelve barriers to COPD diagnosis in France: a comparative qualitative study. *BMJ Open Respir Res*. 2025;12:e002708. DOI:10.1136/bmjresp-2024-002708
8. Kisiel MA, Jacobsson M, Järhult S, et al. Risk Factors for the Absence of Diagnosis of Asthma Despite Disease Symptoms: Results from the Swedish GA2LEN Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:179-86. DOI:10.2147/JAA.S350245
9. Изможерова Н.В., Кадников Л.И., Бахтин В.М., и др. Клиническая фармакология препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2024 [Izmozherova NV, Kadnikov LI, Bakhtin VM, et al. Klinicheskaja farmakologija preparatov vliiauiushchikh na renin-angiotenzinaldosteronovuiu sistemu. Uchebnoe posobie. Ekaterinburg: Ural State Medical University, 2024 (in Russian)].
10. Архипов В.В. Применение иАПФ при бронхообструктивных заболеваниях: безопасность и нежелательные лекарственные реакции. *Качественная клиническая практика*. 2003;2:101-7 [Arkhipov VV. Use of ACE inhibitors in broncho-obstructive diseases: safety and adverse drug reactions. *Qualitative clinical practice*. 2003;(2):101-7 (in Russian)].
11. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(8):487-98. DOI:10.1042/CS20120081
12. Mukae S, Itoh S, Aoki S, et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J Hum Hypertens*. 2002;16:857-63. DOI:10.1038/sj.jhh.1001486
13. Yilmaz I, Türk M, Ketencioglu BB, et al. The presence of underlying asthma should be investigated in patients diagnosed with ACE inhibitor induced cough. *Clin Respir J*. 2020;14(4):382-8. DOI:10.1111/crj.13143
14. Song WJ, Niimi AJ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Asthma, and Cough: Relighting the Torch. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(9):3440-1. DOI:10.1016/j.jaip.2021.07.002

15. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, et al. Dyspnoea, asthma, and broncho spasm in relation to treatment with an giotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ*. 1994;308(6920):18-21
16. Christiansen SC, Schatz M, Yang SJ, et al. Hypertension and asthma: a comorbid relationship. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):76-81. DOI:10.1016/j.jaip.2015.07.009
17. Tanaka H, Teramoto S, Oashi K, et al. Effects of candesartan on cough and bronchial hyperresponsiveness in mildly to moderately hypertensive patients with symptomatic asthma. *Circulation*. 2001;104(3):281-5. DOI:10.1161/01.cir.104.3.281
18. Caldeira D, David C, Sampaio C. Toler ability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardio vasc Drugs*. 2012;12(4):263-77. DOI:10.1007/BF03261835
19. Ruan Z, Dan Li, Hu Y, et al. The Association of Renin-Angiotensin System Blockades and Mortality in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Acute Respiratory Failure: A Retrospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;1(17):2001-11. DOI:10.2147/COPD.S370817
20. Parving HH, Brenner BM, McMurray JVV, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-13. DOI:10.1056/NEJMoa1208799
21. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона. *Фарматека*. 2007;3(138):10-7. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/articles/Eplerenon-selektivnyi-blokator-receptorov-aldosterona.html>. Ссылка доступна на 01.12.2025 [Minushkina LO, Zateyshchikov DA. Eplerenone – a selective aldosterone receptor blocker. *Farmateka*. 2007;138(3):10-7. Available at: <https://pharmateca.ru/articles/Eplerenon-selektivnyi-blokator-receptorov-aldosterona.html>. Accessed: 01.12.2025 (in Russian)].
22. Ji WJ, Ma YQ, Zhou X, et al. Spironolactone attenuates bleomycin-induced pulmonary injury partially via modulating mononuclear phagocyte phenotype switching in circulating and alveolar compartments. *PLoS One*. 2013;8(11):e81090. DOI:10.1371/journal.pone.0081090
23. Kotfis K, Lechowicz K, Drozdal S, et al. COVID-19-The Potential Beneficial Therapeutic Effects of Spironolactone during SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(1):71. DOI:10.3390/ph14010071
24. White WB, Duprez D, Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension*. 2003;41(5):1021-6. DOI:10.1161/01.HYP.0000067463.13172.EA
25. Lieber GB, Fernandez X, Mingo GG, Jia Y, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists attenuate pulmonary inflammation and bleomycin-evoked fibrosis in rodent models. *Eur J Pharmacol*. 2013;718(1-3):290-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.08.019
26. Pandey AK, Bhatt DL, Cosentino F, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Eur Heart J*. 2022;43(31):2931-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehac299
27. FDA approves drug to reduce risk of serious kidney and heart complications in adults with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-reduce-risk-serious-kidney-and-heart-complications-adults-chronic-kidney-disease>. Accessed: 05.12.2025.
28. Kerendia. European Medicines Agency (EMA). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kerendia>. Accessed: 05.12.2025.
29. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29. DOI:10.1056/NEJMoa2025845
30. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63. DOI:10.1056/NEJMoa2110956
31. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory effects of the selective nonsteroidal MR antagonist finerenone in preclinical pulmonary fibrosis. *Eur Heart J*. 2021;42(1):ehab724.2932. DOI:10.1093/eurheartj/ehab724.2932
32. Butt JH, Jhund PS, Alasdair D, et al. Online ahead of print. Finerenone, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: A prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(8):1444-58. DOI:10.1002/ejhf.3661
33. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):523. DOI:10.1016/j.rec.2022.05.005
34. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;4:149-202 [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateyshchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST-segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2021;4:149-202 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449
35. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251-310 [Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu, et al. Acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(11):251-310 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

В музее у доктора Ф.П. Гааза

Е.В. Бобков[✉]

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье приводятся описание и история создания комнаты-музея Ф.П. Гааза в подмосковном селении Тишково.

Ключевые слова: история медицины, Ф.П. Гааз, мемориальная комната-музей

Для цитирования: Бобков Е.В. В музее у доктора Ф.П. Гааза. Терапевтический архив. 2026;98(3):196–198.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203548

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

HISTORY OF MEDICINE

In the museum of Dr. F.P. Haass

Eugeny V. Bobkov[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

The article provides a description and history of the creation of the room-museum of F.P. Haass in the village of Tishkovo near Moscow.

Keywords: history of medicine, F.P. Haass, memorial room-museum

For citation: Bobkov EV. In the museum of Dr. F.P. Haass. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2026;98(3):196–198.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203548

25 апреля 2025 г. на базе санатория «Виктория» – пушкинского филиала холдинга АО «Центральный совет по туризму и отдыху» (АО «ЦСТЭ») – проходил V Медицинский совет, в котором приняли участие представители АО «ЦСТЭ» и ученые ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) [1].

Традиционно на Медицинском совете председательствовали кандидат технических наук, профессор, президент АО «ЦСТЭ» В.Г. Пугиев и академик РАН, доктор медицинских наук, основатель российской школы пульмонологии, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) А.Г. Чучалин. На этот раз Медицинский совет был посвящен проблеме боли, ее трактовке и немедикаментозным способам лечения.

В кулуарах Медицинского совета главный врач подмосковного санатория «Виктория» В.И. Найденев рассказал о том, что санаторий расположен в историческом месте – на подмосковных землях, некогда принадлежавших московскому врачу немецкого происхождения Федору Петровичу Гаазу (Friedrich-Joseph Haass, 1780–1853), внесшему огромный вклад в развитие отечественной пеницинарной медицины, курортологии и бальнеологии,

Связь человека с местом его обитания – загадочна, но очевидна. Ведает ею известный древним genius loci, гений места, связывающий интеллектуальные, духовные, эмоциональные явления с их материальной средой.

Петр Вайль

«неисправимому филантропу» [2], широко известному как «святой доктор».

Безусловно, мы были наслышаны об этой исторической фигуре. Оказавшись в России, в 1828 г. Ф.П. Гааз вошел в состав «Попечительного о тюрьмах общества», став одновременно его секретарем и главным врачом московских тюрем, начал гуманистическую деятельность на поприще облегчения жизни осужденных, добившись многого, несмотря на сопротивление чиновников, – от облегчения кандалов до постройки больниц. С именем доктора Ф.П. Гааза неразрывно связано развитие деонтологии – науки, изучающей этические нормы и принципы поведения врача, а также определенные обязанности по отношению к больному. Девиз жизни и профессиональной деятельности доктора Ф.П. Гааза был заимствован им у апостола Павла и гласил: «Спешите делать добро» (*Beeilt Euch, Gutes Zu Tun*).

Мы знали о том, что известный русский юрист А.Ф. Кони написал о нем превосходную книгу, а Владимир Мединский рассказал о нем в рамках цикла передач «Рассказы из русской истории» (на телеканале «Культура»), знали и о существовании в Малом Казенном переулке его музея-квартиры [3], его захоронении на Введенском (немецком) кладбище в г. Москве, причислении его к лику

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Бобков Евгений Валерьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: pulmomoskva@mail.ru

✉ **Eugeny V. Bobkov**. E-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6343-5771



Рис. 1. Памятник Ф.П. Гаазу в с. Тишково, 2025 г. (слева). Академик РАН, профессор А.Г. Чучалин возлагает цветы к памятнику (справа). Фото автора.

Fig. 1. Monument to F.P. Haase in the village of Tishkovo, 2025 (left). Professor A.G. Chuchalin, Academician of the Russian Academy of Sciences, places flowers at the monument (right). Photograph by the author.

блаженных католической церкви, «детских праздниках» и регулярно (более 20 лет!) проводимых в рамках ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) «Гаазовских чтений» – международных научно-практических медицинских конференций студентов, молодых ученых и др. Однако случайно оказаться в его бывшем загородном имении казалось просто невероятным! Мы подумали о том, что вот он – «гений места», покровительствующий врачам и пациентам этого удивительно уютного санатория, и в тот же день оказались в небольшом «народном» музее, расположенном неподалеку, в соседнем с. Тишково Пушкинского района Московской области. Вместе с нами приехали в музей многочисленные участники Медицинского совета: академики РАН, профессора, врачи, преподаватели, ординаторы и студенты нашей кафедры.

Бесшумный руководитель «народного музея» Марина Васильевна Петрова провела нас в мемориальную комнату Ф.П. Гааза местного краеведческого музея и рассказала о некогда богатой усадьбе врача, которой он владел в 1812–1840 гг.

«Федор Петрович купил это у семьи поэта и сенатора времен Екатерины II Михаила Григорьевича Собакина, – начала свой рассказ Марина Петровна. – Около 200 лет Тишково принадлежало Собакиным: все каменные постройки и церковь были возведены ими. Имение, построенное в псевдоготическом стиле, напоминало Федору Петровичу его родной город Бад-Мюнстерайфель (недалеко от Кельна). В музее есть старинная литография XVIII в. этого городка на Рейне, по которой можно представить, какой вид имел его родной город. К сожалению, Федор Петрович оказался не лучшим помещиком: не спасла от разорения даже построенная им суконная фабрика и другие преобра-

зования. Его личные средства и средства Попечительного общества быстро таяли, потому что планы Федора Петровича по улучшению жизни заключенных были грандиозными. Со временем практически все богатое имущество Федора Петровича было распродано. В день его шестидесятилетия «ушло с молотка» и имение в с. Тишково. В музее есть страница из «Смоленских ведомостей», где сообщалось об этом событии».

В настоящее время от некогда богатой усадьбы остался только величественный липовый парк, удостоенный кисти многих известных художников, в частности народного художника России С.Н. Андрияки (1958–2024). Все каменные постройки бывшей усадьбы в 1930-е годы пошли «на кирпич» для строительства новых предприятий, в частности кирпич от готического храма – на строительство фабрики «Серп и молот» в Пушкино и фундамент корпуса некогда бывшего здесь санатория «Тишково».

«В тридцатые годы член московского правительства Михаил Кольцов предложил сделать в части Пушкинского района, куда вошло и Тишково, так называемый Зеленый Город для отдыха москвичей. Запланировали построить пять домов отдыха, телефонную станцию, магазины, театр и даже хотели перевести сюда московский зоопарк. Этому проекту не суждено было осуществиться, потому что в то же время начал строиться канал «Москва – Волга». Руководство перекинуло все силы сюда, привлекло на строительство канала заключенных. Они были в жуткой одежде, полуголодные...», – рассказывает Марина Петровна нам и в своих многочисленных интервью [4].

Зеленый Город строить не стали, но по проекту Кольцова уже успели возвести три дома отдыха из пяти, включая санаторий «Тишково». Интересно, что в 1980-х годах в Тишково нашли источник минеральной воды, полезной для желудочно-кишечного тракта, поэтому дом отдыха стал санаторием. К сожалению, этот санаторий уже давно не функционирует.

«Впервые имя Федора Петровича я услышала еще в школе, – продолжает свой рассказ Марина Петровна. – Мой родственник, учитель русского языка, литературы и рисования В.А. Фадеев повесил в нашей школе газету, где написал историю села, в том числе и историю его знаменитого владельца доктора Ф.П. Гааза. Более осознанно я занялась этой темой благодаря покойному Б.Д. Шиллову, нашему местному жителю и депутату. Как говорится, не было бы счастья, да несчастье помогло: на прекрасный парк из 200-летних деревьев поднялся топор застройщиков: состоятельные люди хотели отобрать у жителей Тишково парк для того, чтобы построить коттеджи. Борис Данилович всех поднял «на оборону», объясняя, что этот парк старинный, исторический, его нельзя распродавать. С 2004 г. мы начали потихоньку «бастовать», и в итоге Борис Данилович отстоял статус этого парка. Теперь он имеет законный паспорт, в котором указано: «Усадьба Тишково – памятник истории и культуры». В связи с защитой парка возник вопрос и об организации музея. В 2010 г. нам выделили средства на памятник Ф.П. Гаазу, который установили на территории парка, и отдали опустевшее после переезда в с. Ельдигино административное здание под музей»* (рис. 1) [4].

*Музей и парк внесены в перечень объектов культурного наследия регионального значения. См.: Перечень выявленных объектов культурного наследия, расположенных на территории Московской области по состоянию на 10.09.2024. Приказ Комитета по культуре Московской области от 31.12.1998 №354. Режим доступа: <https://mk.mosreg.ru/download/document/16669100>. Ссылка активна на 18.12.2025; О включении в единый государственный реестр объектов культурного наследия (памятников истории и культуры) народов Российской Федерации выявленных объектов культурного наследия в качестве объектов культурного наследия регионального значения. Постановление Правительства Московской области от 03.06.2014 №420/18. Режим доступа: <https://mosreg.ru/upload/iblock/eea/325047.pdf>. Ссылка активна на 18.12.2025.

Интересно, что и само здание музея имеет историческое значение. Оно собрано в 1960-е годы из бревен дома Е.И. Камзолкина – пушкинского художника, автора известной эмблемы «Серп и молот». Он создал этот образ в 1918 г., оформляя один из районов г. Москвы к Первомайской демонстрации. Художник не предполагал, что его «Серп и молот» станет на многие годы одним из главных символов нашей страны.

Е.И. Камзолкин жил в г. Пушкино на Московском проспекте, а когда его не стало, деревянный особняк стал мешать расширению улицы. Дом, скорее всего, подожгли, но успели потушить, разбросав бревна. Как раз в это время депутат из с. Тишково С.А. Тюрин искал средства на здание сельсовета. Он приехал в Пушкино, увидел разбросанные бревна сгоревшего особняка и попросил использовать их в качестве материала для возведения здания нового сельсовета.

В настоящее время в музее две комнаты: первая посвящена доктору Гаазу, а вторая – в целом истории с. Тишково. Среди экспонатов есть часы, зеркало, киот, швейная машина, диванчик из предметов мебели последнего владельца нашего имения. Оказывается, перед отъездом из усадьбы владельцы отдавали мебель местному населению в обмен на продовольствие. Многие годы эти предметы хранились в деревенских семьях, а когда мы образовали музей, люди сами их принесли. В течение многих лет этот музей, созданный по инициативе жителей с. Тишково, являлся важным объектом культурно-исторического наследия, местом притяжения для многочисленных групп школьников, студентов, пушкинских краеведов и паломников из Москвы и других городов России.

«Сегодня существование музея и парка вновь под угрозой исчезновения (не урегулированы имущественные

споры), но мы надеемся на помощь небесного покровителя этих мест – Федора Петровича Гааза», – заканчивает свой вдохновенный рассказ Марина Петровна.

«Будем надеяться, что память о Федоре Петровиче Гаазе не окончательно умрет и в широком круге образованного общества. Память о людях, подобных ему, должна быть поддерживаема как светильник, люющий кроткий, примирительный свет... Люди, подобные Гаазу, должны быть близки и дороги обществу, если оно не хочет совершенно погрязнуть в низменной суеэгоистических расчетов», – писал в свое время А.Ф. Кони [5].

В августе 2025 г. исполнилось и отмечалось 245-летие со дня рождения Федора Петровича Гааза. Очень хочется верить, что жизнь музея и старинного парка окажется такой же долговечной, как и людская память о «святом докторе».

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эксперты рассказали, какие методики помогают облегчить жизнь пациентам с болью. Врачи назвали современные способы лечения хронической боли. Режим доступа: <https://www.mk.ru/social/2025/05/20/eksperty-rasskazali-kakie-metodiki-pomogayut-oblegchit-zhizn-pacientam-s-bolyu.html>. Ссылка активна на 15.12.2025 [Eksperty rasskazali, kakie metodiki pomogaiut oblegchit' zhizn' patsientam s bol'iu. Vrachy nazvali sovremennyye sposoby lecheniia khronicheskoi boli. Available at: <https://www.mk.ru/social/2025/05/20/eksperty-rasskazali-kakie-metodiki-pomogayut-oblegchit-zhizn-pacientam-s-bolyu.html>. Accessed: 15.12.2025 (in Russian)].
2. Корабельников Д.И. Ф.П. Гааз: врач, ученый, организатор здравоохранения, гуманист, «неисправимый филантроп» и московский «святой доктор». *Российский медико-социальный журнал*. 2020;1(1):8-21 [Korabelnikov DI. F.P. Naass: doctor, scientist, public health administrator, humanist, incorrigible philanthropist and Moscow Holy doctor. *Russian Medical and Social Journal*. 2020;1(1):8-21 (in Russian)]. DOI:10.35571/rmsj.2019.1.001
3. Федор Петрович Гааз. Россия, Москва, Малый Казенный переулоч: путь милосердия и сострадания страждущим. Под общ. ред. В.Р. Кучмы. М.: НМИЦ здоровья детей Минздрава России, 2020. 184 с. [Fedor Petrovich Gaaz. Rossiia, Moskva, Malyy Kazenny pereulok: put' miloserdii i sostradaniia strazhdushchim. Pod obshch. red. VR Kuchmy. Moscow: NMITs zdorov'ia detei Minzdrava Rossii, 2020. 184 p. (in Russian)].
4. Петрова М. В нашем селе жил Федор Петрович Гааз. Интервью. Режим доступа: <https://pushkino.tv/news/kray-rodnoy/143633>. Ссылка активна на 15.12.2025 [Petrova M. V nashem sele zhil Fedor Petrovich Gaaz. Interv'iu. Available at: <https://pushkino.tv/news/kray-rodnoy/143633>. Accessed: 15.12.2025 (in Russian)].
5. Кони А.Ф. Федор Петрович Гааз: биографический очерк с портретом, 4 факсимиле Ф.П. Гааза, видом его могилы и 72 рисунками Е.П. Самокиш-Судковской. 3-е изд., доп. СПб.: Издание А.Ф. Маркса, ценз. 1904. 184 с. [Koni AF. Fedor Petrovich Gaaz: biograficheskii ocherk s portretom, 4 faksimile F.P. Gaaza, vidom ego mogily i 72 risunkami E.P. Samokish-Sudkovskoi. 3-e izd., dop. Saint Petersburg: Izdanie A.F. Marksa, tsenz. 1904. 184 p. (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 19.12.2025



OMNIDOCTOR.RU