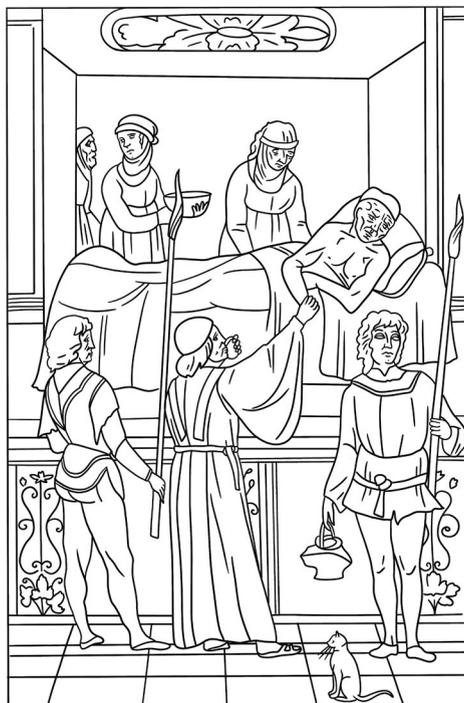


TER-ARKHIV.RU

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



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—  
3.2022

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 Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, в которых рекомендована публика-  
ция основных результатов диссертационных ис-  
следований на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»  
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)  
[i.astrakhantseva@omnidocor.ru](mailto:i.astrakhantseva@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)  
[n.lazareva@omnidocor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocor.ru)

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

По вопросам публикаций:  
[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-  
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 авторов  
и договором публичной оферты можно ознакомиться  
на сайте: [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). Полное или частичное вос-  
произведение материалов, опубликованных в жур-  
нале, допускается только с письменного разрешения  
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»  
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 23.03.2022  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 8300 экз.  
Свободная цена

Адрес типографии:  
ООО «Тверской Печатный Двор»  
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

3.2022

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. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОЙСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, чл.-кор. 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), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва),

В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск),

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), К.А. ПАШКОВ (Москва),

В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),

Е.А. ТРОШИНА (Москва), А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва),

Ј.Р. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. 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 Russia 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: P.O. box 106,**  
**Moscow, Russia**

**CONSILIUM  
MEDICUM**

**Sales Department:**

+7 (495) 098-03-59 (ext. 314)  
[j.astrakhantseva@omnidocor.ru](mailto:j.astrakhantseva@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)  
[n.lazareva@omnidocor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocor.ru)

**Editorial Office address:**  
**13k1 Alabiana st., Moscow, Russia**

**For publications:**  
[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

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](http://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: 23.03.2022**  
**Format 60×90 1/8. The total circulation**  
**is 8300 copies.**  
**Free price**

**Printing House:**  
**Tverskoi Pechatnyi Dvor**  
**82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia**

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

**VOLUME 94**

**3.2022**

**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. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

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

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

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

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

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member 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), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), L.P. MENDELEEVA (Moscow),

V.A. NEVZOROVA (Vladivostok), A.I. PALTSEV (Novosibirsk),

E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow), K.A. PASHKOV (Moscow),

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

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

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.I. SHMELEV (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**

Одышка: актуальные проблемы современной медицины

## EDITORIAL ARTICLE

**367 Alexander G. Chuchalin**

Dyspnea: neurobiological and clinical aspects

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**О.А. Свитиш, И.А. Баранова, Н.О. Крюкова, А.В. Поддубиков, А.Б. Винницкая, Н.Д. Абрамова, В.В. Захарова, Л.В. Шогенова, М.П. Костинов, А.Г. Чучалин**

Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19

## ORIGINAL ARTICLES

**372 Oxana A. Svitich, Irina A. Baranova, Nadezhda O. Kryukova, Alexander V. Poddubikov, Alexandra B. Vinnitskaya, Natalia D. Abramova, Valeria V. Zakharova, Ludmila V. Shogenova, Mikhail P. Kostinov, Alexander G. Chuchalin**

Hydrogen effect on the mechanisms of mucosal immunity in patients with COVID-19

**Н.А. Карчевская, И.М. Скоробогач, А.В. Черняк, Е.В. Мигунова, О.В. Лецинская, Е.Н. Калманова, А.Ю. Буланов, Е.А. Островская, А.И. Костин, В.П. Никулина, Н.Ю. Кравченко, А.С. Белевский, С.С. Петриков**

Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19

**378 Natalia A. Karchevskaya, Ivan M. Skorobogach, Alexander V. Cherniak, Ekaterina V. Migunova, Olga V. Leshchinskaya, Elena N. Kalmanova, Andrey Iu. Bulanov, Elena A. Ostrovskaya, Alexander I. Kostin, Valentina P. Nikulina, Natalia Iu. Kravchenko, Andrey S. Belevskiy, Sergey S. Petrikov**

Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients

**А.В. Юренко, М.В. Антонюк, Е.Е. Минеева, Т.А. Гвозденко**

Предикторы дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме

**389 Alla V. Yurenko, Marina V. Antonyuk, Elena E. Mineeva, Tatyana A. Gvozdenko**

Predictors of dysfunction of the small respiratory tract in patients with asthma

**Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, Л.В. Шульженко**  
Опыт применения тройной фиксированной комбинации в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких**396 Elena V. Bolotova, Anna V. Dudnikova, Larisa V. Shulzhenko**  
Experience of using a triple fixed combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease**О.М. Драпкина, И.В. Самородская, Е.В. Болотова, А.В. Дудникова**

Анализ динамики смертности от болезней органов дыхания в Российской Федерации за 2019–2020 гг.

**401 Oksana M. Drapkina, Irina V. Samorodskaya, Elena V. Bolotova, Anna V. Dudnikova**  
Analysis of the dynamics of mortality from respiratory diseases in the Russian Federation for 2019–2020**А.А. Сперанская**

Роль искусственного интеллекта в оценке прогрессирующих фиброзирующих болезней легких

**409 Aleksandra A. Speranskaia**  
The role of artificial intelligence in assessing the progression of fibrosing lung diseases**Д.С. Фомина, О.А. Мухина, М.С. Лебедкина, М.К. Гаджиева, Е.Н. Бобрикова, Д.О. Синявкин, В.В. Паршин, А.А. Чернов, А.С. Белевский**

Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике

**413 Daria S. Fomina, Olga A. Mukhina, Marina S. Lebedkina, Mirada K. Gadzhieva, Elena N. Bobrikova, Dmitry O. Sinyavkin, Vasilij V. Parshin, Anton A. Chernov, Andrey S. Belevskiy**  
Analysis of predictors of response to anti-IgE therapy in patients with severe atopic bronchial asthma in real clinical practice

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Н.А. Черникова, Е.В. Шелеско, О.И. Шарипов, О.Н. Ершова, П.Л. Калинин, М.А. Кутин, Д.В. Фомичев**

Дифференциальный диагноз пневмонии при назальной ликворее в условиях пандемии COVID-19. Клиническое наблюдение

## CASE REPORTS

**420 Nadezhda A. Chernikova, Elizaveta V. Shelesko, Oleg I. Sharipov, Olga N. Ershova, Pavel L. Kalinin, Maxim A. Kutin, Dmitry V. Fomichev**

Differential diagnosis of pneumonia as a complication of nasal liquorrhea in the context of the COVID-19 pandemic: Case report

**М.С. Шогенова, С.Х. Хутуева, Л.С. Шогенова**  
Лечение атопического дерматита и бронхиальной астмы. Клиническое наблюдение

**427 Madina S. Shogenova, Svetlana H. Hutueva, Laura S. Shogenova**  
Principles of modern diagnosis and treatment of atopic dermatitis and bronchial asthma: Clinical case

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

**О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Г. Чучалин, В.А. Максимов**  
Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней

**434 Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin, Alexander G. Chuchalin, Valeriy A. Maximov**  
Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day: Review

**Е.И. Щепихин, Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева**  
Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события

**442 Evgeniy I. Shchepikhin, Evgene I. Shmelev, Anna S. Zaytseva**  
Respiratory diseases and obesity: special phenotype or independent events: Review

**Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, С.В. Струч, М.А. Сырочкина**  
Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом

**448 Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova, Svetlana V. Struch, Maria A. Syrochkina**  
Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

## HISTORY OF MEDICINE

**И.А. Баранова**  
Комментарии к статье профессора Д.Д. Плетнева «Гипертония (опыт анализа ее генеза)»

**454 Irina A. Baranova**  
Comments on the article by Professor Dmitry D. Pletnev “Hypertension (the experience of analyzing its genesis)”



# Одышка: актуальные проблемы современной медицины

А.Г. Чучалин✉

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

## Аннотация

Приведен анализ результатов исследований, проведенных специалистами Российского респираторного общества в течение последних 15 лет, а также основных положений руководства D. Mahler, D. O'Donnell «Dyspnea, Mechanisms, Measurement and Management» (3-е издание). Значительное внимание уделено достижениям последних лет по применению имидж-диагностики в изучении нейрофизиологических процессов в структурах головного мозга, возникающих в процессе формирования диспноэ. Для клинической практики важным аспектом этого цикла работ явилось формирование доменов диспноэ и измерительных инструментов при оценке степени его тяжести. Клиническая картина диспноэ демонстрирует высокую степень гетерогенности, что необходимо учитывать при ведении каждого конкретного больного. В статье обсуждается диагностический алгоритм при длительном наблюдении за больными с синдромом диспноэ. Внимание врачей привлечено к особенностям диспноэ у лиц, которые переносят COVID-19, при этом подчеркивается диспропорция между сенсорным восприятием дыхательного дискомфорта и степенью десатурации кислорода. В русскоговорящей среде пациентов врачам необходимо активно использовать «язык одышки» – вербальную характеристику одышки.

**Ключевые слова:** диспноэ, одышка, нейрофизиологические процессы, тревожно-депрессивное состояние, десатурация кислорода

**Для цитирования:** Чучалин А.Г. Одышка: актуальные проблемы современной медицины. Терапевтический архив. 2022;94(3):367–371. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201397

EDITORIAL ARTICLE

## Dyspnea: neurobiological and clinical aspects

Alexander G. Chuchalin✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

An analysis of the results of studies carried out by specialists of the Russian Respiratory Society over the past 15 years is given. The article also includes the main provisions set out in the III Guidelines for dyspnea. A significant part of the manual is devoted to the recent achievements in studying neurophysiological processes in the brain structures during the development of dyspnea. These achievements were driven by image-diagnosis methods. An important aspect of this series of works for the clinical practice was identifying dyspnea domains and developing the instruments to assess severity. Analysis of the data on dyspnea from the clinical practice showed a highly heterogenic clinical picture, which must be taken into account in the management of individual patients. A diagnostic algorithm for long-term follow-up of patients with dyspnea syndrome is also discussed. The attention of doctors is drawn to the features of dyspnea during COVID-19; the disproportion between the sensory perception of respiratory discomfort and the degree of oxygen desaturation is emphasized. It was concluded that in the Russian-speaking environment of patients, doctors should actively use a verbal characteristic of dyspnea – the “language of dyspnea”.

**Keywords:** dyspnea, shortness of breath, neurophysiological processes, anxiety-depressive state, oxygen desaturation

**For citation:** Chuchalin AG. Dyspnea: neurobiological and clinical aspects. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(3):367–371. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201397

Российское респираторное общество на протяжении 15 лет уделяло большое внимание проблеме одышки.

Одной из причин, побудивших автора к написанию данной статьи, явилась публикация Международного руководства по одышке под редакцией известных исследователей в области клинической физиологии D. Mahler и D. O'Donnell [1], основные положения которого русифицированы также при непосредственном участии А.Г. Чучалина. Пандемия COVID-19 явилась причиной написания статьи. За период пандемии врачи обратили внимание на диспропорцию между показателями десатурации кислорода и степенью выраженности одышки, это состояние получило название «молчащая гипоксемия».

Боль, тревожно-депрессивное состояние и одышка являются наиболее частыми жалобами, при которых больные

обращаются за помощью к врачу. В 1980–90-е годы исследовались механизмы боли. При этом за основу принят методологический подход: описание больными вербального образа боли, клиническая оценка врачами симптоматики боли, лингвистический анализ и построение с помощью математического аппарата доменов «языка боли» (P. Simon и соавт., 1990 г.) [2]. Этот проект оказался достаточно успешным; свидетельством тому является открытие центров по борьбе с болью, накопленный опыт экстраполировался на изучение механизмов одышки и ее проявления при различных заболеваниях.

Приоритет Н.А. Миславского в описании дыхательного центра и патофизиологических основ одышки, известных на тот период, отмечен в статье А.Г. Чучалина (2005 г.) [3]. Клиническая картина и вербальная характеристика одышки

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель правления Российского респираторного общества. Тел.: +7(499)780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5070-5450

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

в популяции российских пациентов представлены по результатам исследования Н.В. Трушенко и соавт. (2011 г.) [4]. Значительный вклад в разработку концепции развития одышки внесен В.Н. Абросимовым (1989, 2005 г.) [5, 6].

В практической медицине укоренилось мнение о неблагоприятном прогнозе исхода хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при развитии диспноэ [7]. Аналогичный вывод сделан А. Abidov и соавт. (2005 г.) [8] по данным наблюдения за больными с хронической сердечной недостаточностью.

Дыхание в физиологических условиях является непроизвольным актом человеческого организма. Дыхательный цикл осуществляется за счет автоматической команды группы нейронов ствола головного мозга, контролирующей сокращение и расслабление дыхательных мышц. Активность дыхательных мышц находится под влиянием сенсорных рецепторов, которые формируют нейросигналы и передают их по афферентным путям в моторную область центральной нервной системы (ЦНС). Нейробиологические процессы обеспечивают адекватный уровень вентиляции, что в свою очередь необходимо для достижения физиологического уровня транспорта кислорода, элиминации углекислого газа и поддержания кислотно-щелочного баланса. Дыхательный цикл может регулироваться также волевым усилием (задержка дыхания, форсированный выдох и другие дыхательные маневры). Эти процессы регулируются моторной и премоторной областью ЦНС. Дыхательный дискомфорт связан с функциональной активностью сенсорных рецепторов, которые по афферентным путям передают информацию, процессинг которой происходит в лимбической и паралимбической структурах головного мозга. Афферентный путь передачи сигналов с сенсорных рецепторов формирует эмоциональную окраску дыхательного цикла (дискомфорт при дыхании, тревога, депрессия и др.).

Что касается современной трактовки одышки, то здесь прежде всего следует рассмотреть состояние сенсорных рецепторов и роль следующих факторов, стимулирующих их функцию:

- кожные рецепторы тройничного нерва (поток воздуха в лицо человека);
- гипоксемия (хеморецепторы аорты и сонной артерии);
- гиперкапния (медуллярные рецепторы);
- ацидоз (медуллярные рецепторы);
- инфляция легких – медленные адаптационные рецепторы растяжения;
- раздражающие субстанции (капсаицин, брадикинин, гиперосмолярный раствор хлористого натрия, табачный дым, аллергены, озон, холодный и сухой воздух);
- легочные С-фибриллы (отек легких);
- изменения длины дыхательных мышц – веретенообразные волокна, связывающие наружные и внутренние межреберные мышцы;
- металлорецепторы дыхательных мышц (метаболическая активность);
- лимбическая система – эмоциональный стресс (паника, страх).

Под термином «одышка» понимается болезненное сенсорное восприятие больным человеком дыхательного дискомфорта, а при современной трактовке одышки рассматриваются преимущественно сенсорные механизмы ее развития, которые формируют процесс перцепции. С нейробиологических позиций это процесс представляет собой нарушение интеграции в лимбической и паралимбической структурах головного мозга, что проявляется в дисфунк-

ции процессинга (формирование болезненного дискомфорта при дыхании). При этом выделяются следующие домены:

1. Первый определяется как сенсорный в случае, когда пациенты жалуются на болезненный дыхательный дискомфорт и усиленную работу при дыхании. ЦНС сигнализирует о необходимости разгрузить работу дыхания. Одышка – это всегда сигнал тревоги для больного человека.
2. Второй домен связан с ощущением сдавления в грудной клетке. Как правило, такую жалобу сообщают больные бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ. Возникновение данной жалобы связано с нарушением вентиляционной функции легких по обструктивному типу.
3. Третий домен отражает снижение физической активности и значительное изменение качества жизни; больным сложно задержать дыхание, нарушена последовательность дыхательного цикла, особенно той части, когда вдох переходит в фазу выдоха («язык одышки» [4]).

В медицинской литературе чаще используется термин «диспноэ» (dyspnea – dys, disorder; pnea – breathing). В русскоговорящей медицинской среде чаще используется понятие «одышка», который следует рассматривать как равнозначный термину «диспноэ». С 1999 г. сохраняется следующее определение диспноэ, изложенное специальной группой экспертов Американского торакального общества: «a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitative distinct sensation that vary in intensity», что в смысловом переводе на русский язык означает следующее: «одышку следует рассматривать как дыхательный дискомфорт, который имеет разные чувственные ощущения и разную степень выраженности». Классическим примером может служить демонстрация одышки у больного, страдающего эмфиземой легких (эмфизематозный фенотип ХОБЛ). Таких больных в литературе прошлых лет называли «розовыми пыхтельщиками» (pink puffer) – у них отмечается кахексия, высоко поднят верхний плечевой пояс, грудная клетка бочкообразной формы, кожные покровы с розовым оттенком, губы кисейно собраны в трубочку, однако нарушения сатурации кислородом (SaO<sub>2</sub>) отсутствуют.

В противоположность «розовым пыхтельщикам» фенотип «синий отечник» (blue edematous) характеризуется разлитым диффузным цианозом, как правило, избыточной массой тела; больные жалуются на продуктивный кашель, но крайне редко сообщают об одышке, в отличие от фенотипа «розовые пыхтельщики». Однако измерение SaO<sub>2</sub> свидетельствует о нарушении его транспорта (десатурация). При фенотипе «синий отечник» отмечаются раннее развитие легочного сердца и его декомпенсация.

Этот пример важен для лучшего понимания клинического инструмента, при помощи которого можно охарактеризовать основные домены одышки. В практическом отношении важно дать разъяснение по терминам «одышка» и «дыхательная недостаточность». Эта проблема особенно обострилась при развитии пандемии COVID-19. Под термином «дыхательная недостаточность» подразумевается нарушение газообменной функции легких, при этом выделяется две формы дыхательной недостаточности – гипоксемическая и гиперкапническая.

При дыхательной недостаточности нарушаются транспорт кислорода или процесс элиминации углекислоты, отмечаются также совокупность указанных нарушений у одного больного.

Основными научными направлениями при изучении природы одышки следует признать следующие:

- нейрофизиологические механизмы одышки;
- исследование различных доменов одышки;
- целевые методы лечения (обструкция, газообмен, тривога);
- активный поиск инновационных методов лечения;
- поиск клинических инструментов в оценке степени тяжести и доменов одышки;
- место опиодов в лечении одышки;
- нейромодуляция и перцепция;
- психологические проблемы (депрессия, паника, тривога).

При рассмотрении современной концепции одышки для ослабления социального бремени этого болезненного проявления требуется консолидация результатов научных исследований.

Существенный прорыв произошел при появлении имидж-диагностики. С. Karleyton и соавт. (2014 г.) провели на нейровизуализацию структур головного мозга при таких состояниях, как гипоксемия и гиперкапния [9]. Исследования проводились при участии добровольцев. Современные методы нейровизуализации структур мозга построены на использовании позитронно-эмиссионной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии и их комбинации. Благодаря использованию комбинированных методов лечения установлено, что в формировании синдрома одышки участвуют дорзолатеральный префронтальный кортекс, передний кортекс, инсула, миндалевидное тело. В процесс включается также лимбическая область, с участием которой связано формирование таких проявлений, как депрессия, страх, паника.

Особенности клинической картины одышки разнообразны. На ее проявления оказывают влияние такие факторы, как возраст, половая принадлежность, основное заболевание, методы лечения, психологический профиль пациента, социальные условия, метаболический статус. Так, J. Guenette и соавт. сообщается о том, что с возрастом число лиц, которые жалуются на одышку, возрастает, она наблюдается более чем у 1/3 обследуемых [10]. В женской популяции одышка встречается чаще, чем в мужской. Причинами возникновения данного синдрома являются сниженная функциональная способность легочной ткани, саркопения дыхательных мышц, оссификация хрящевой ткани, ригидность грудной клетки, сниженная толерантность к физическим нагрузкам. Необходимо также учитывать фон хронических заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы у пожилых, их склонность к воспалительным заболеваниям. Таким образом, одышка часто является облигатным симптомокомплексом у пожилых людей, а ее природа, как правило, разнообразна.

Одышка является актуальной проблемой у беременных, особенно остро она проявляется к III триместру. Так, по данным D. Jensen и соавт., в период беременности на одышку жалуются 75–85% женщин [11]. При этом важна оценка кислородного статуса и его влияния на плод. Гипоксемическое состояние оказывает отрицательное влияние на развитие плода, сопровождается дегенеративными изменениями со стороны плаценты. По результатам исследований ночного апноэ у беременных выявлены существенные изменения структуры сна и фиксация ночной гипоксемии. Таким образом, функциональные параметры дыхательной функции беременных актуальны не только у здоровых, их острота резко возрастает при БА, муковисцидозе и других хронических заболеваниях.

Ожирение является фактором риска многих метаболических заболеваний – сахарного диабета, артериальной гипертензии, БА и т.п. Около 70% лиц, индекс массы тела у которых превышает 30 кг/м<sup>2</sup>, жалуются на одышку при минимальной физической нагрузке. Механизм развития диспноэ у лиц указанной категории связан с характером изменения легочных объемов при вентиляции. Высокое состояние купола диафрагмы из-за скопления жировой ткани в брюшной полости при висцеральном типе ожирения приводит к снижению вентиляционно-перфузионного взаимоотношения, что способствует развитию гипоксемии, которая особенно проявляется при физическом усилии. При ожирении характерно также снижение дыхательного объема, минутной вентиляции легких и других параметров внешнего дыхания. Особый фенотип одышки формируется при сочетании ожирения, БА и ХОБЛ, тромбоэмболии легочной артерии и других заболеваниях сердца и легких.

Одышка при ХОБЛ является не только патогномоничным симптомокомплексом, но и прогностически неблагоприятным признаком. Канадским физиологом N. Jones (2011 г.) одышка определена как «...имбаланс между запросом дыхания и способностью достичь разрешения этого запроса» [12]. Также одышка у больных ХОБЛ чаще всего характеризуется как дыхательный дискомфорт, при котором доминируют ощущения нехватки воздуха или невозможности вдохнуть полной грудью. Эти субъективные ощущения порой не коррелируют с показателями десатурации.

Реабилитационные программы, направленные на восстановление физической активности или ее повышение, позволяют больному освободиться от тягостного ощущения одышки. Необходимо отметить, что модулирующий характер бронходилатационной терапии оказывает существенное влияние на клинические проявления одышки. В последние годы разработке новых подходов к реабилитации больных этой категории с применением немедикаментозных методов лечения уделяется достаточно внимания.

БА, как и ХОБЛ, – наиболее распространенные заболевания, при которых ведущей жалобой является одышка. Однако одышка при БА качественно отличается от таковой при ХОБЛ. При БА «язык одышки» имеет ярко окрашенную эмоциональную характеристику. Как больной человек ощущает свое дыхание, как он описывает эти ощущения, как врач их интерпретирует – всегда остается тайной врача и пациента, однако при этом значительное внимание уделяется чувству сдавления в грудной клетке. Такие жалобы рассматриваются как прогностически неблагоприятные и указывают на плохой контроль над течением болезни. Жизнеугрожающими признаками при БА является сниженная перцепция с появлением чувства сдавления в грудной клетке. Перечисленные признаки, являясь выраженными обструктивными нарушениями вентиляционной функции легких, свидетельствуют об определенном фенотипе БА, при котором наблюдается тяжелое течение болезни. Успех борьбы у таких больных с синдромом одышки обеспечивается при динамическом исследовании функции дыхания или таких суррогатных показателей, как пиковая скорость выдоха.

Для такой многочисленной и гетерогенной по своей природе группы, как рестриктивные заболевания легких, также характерен синдром диспноэ. Одной из особенностей у больных этой когорты является развитие диспноэ в период физического усилия (движение, ходьба). Из-за одышки толерантность к физической нагрузке резко снижена. При исследовании функции внешнего дыхания

обращает на себя внимание снижение жизненной емкости легких и нарушение диффузионной способности легочной ткани. При рестриктивных заболеваниях дыхательный дискомфорт у больных связан с чувством напряженной работы при дыхании и нехватки воздуха.

Диспноэ как проблема внутренней медицины вновь привлекла к себе внимание в связи с эпидемией COVID-19, при этом внимание акцентируется на несоответствии уровня десатурации кислорода и жалобах на одышку. При низких показателях десатурации ( $\leq 70\%$  в некоторых случаях) больные не предъявляли жалоб на одышку. Этот феномен описан как *silent hypoxemia*. Природа этого феномена связана с высокой плотностью периферических хеморецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2, которые являются биологической мишенью для SARS-CoV-2. Гипоксемия, с которой связан ряд неврологических, кардиологических и респираторных симптомов, привлекла внимание также при изучении постковидного синдрома.

Перед современными врачами стоят вопросы: как измерить одышку, на какие параметры при этом следует ориентироваться? При составлении диагностической программы рекомендуется использовать домены одышки, которые обсуждались выше. Целью врачебного осмотра и обследования является понимание природы переживаемого больным состояния, при этом врачу необходимо исходить из того факта, что одышка – это сенситивное восприятие больным человеком дыхательного дискомфорта. Ориентируясь на «язык одышки», прежде всего следует построить диагностическую программу по 3 доменам – сенсорная перцепция, эмоциональный дистресс и качество жизни:

1. Домен сенсорной перцепции включает оценку интенсивности болезненных проявлений и качества сенсорных ощущений. Для ответа на эти вопросы используется аналоговая шкала Борга или ее эквиваленты с учетом характеристик «языка одышки».
2. Домен эмоционального дистресса характеризуется такими проявлениями, как неудовлетворительное дыхание, дистресс, беспокойство, эмоциональный ответ. Измерительными инструментами этого домена являются аналоговая шкала, шкала многомерного профиля одышки (Multidimensional Dyspnea Profile).
3. Домен качества жизни. Устанавливаются уровни физической активности и инвалидизации больного вследствие его заболевания, функционального снижения повседневной активности, а также общее состояние здоровья. Основным инструментом при оценке данного домена является Респираторный опросник клиники Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire).

В диагностическую программу включены также лабораторные и инструментальные методы обследования, при этом важную роль играют данные о состоянии кислородного статуса у человека с жалобами на одышку. Рекомендуется исследовать показатели парциального давления кислорода и углекислого газа, при невозможности этого исследования ориентируются на суррогатный показатель – уровень насыщения кислородом артериальной крови.

Функциональные методы исследования относятся к числу облигатных. Чтобы понять природу одышки, необходимо провести исследование вентиляционной и диффузионной способности легочной ткани.

Гемодинамические параметры исследуются с помощью эхокардиографии, при которой решается целый ряд важных диагностических задач, например у больных с одышкой и признаками легочной гипертензии, острым и хроническим

легочным сердцем. Особое место уделяется пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Причинами развития синдрома одышки могут стать анемия, полицитемия и многие другие патологические состояния, поэтому в диагностическую программу необходимо включить рутинные методы исследования – общий анализ крови, печеночные пробы и т.п.

Особая тема, обсуждаемая в последнее время, связана с оценкой синдрома одышки при хроническом ее состоянии. Диспноэ развивается при самых разных заболеваниях, при этом по результатам мониторингирования основных доменов решаются такие важные вопросы, как качество медикаментозной терапии и реабилитационных программ. Важная роль отводится вопросникам, однако среди них не так много научно обоснованных, эффективных и широко используемых в клинической практике. Наиболее часто применяются аналоговая шкала Борга и валидизированная в русскоязычной версии Модифицированная шкала одышки (Modified Medical Research Council). При оценке синдрома одышки с помощью физиологических маркеров может быть использован тест по исследованию пиковой скорости выдоха, что особенно важно при обструктивных заболеваниях легких. Доступны также диагностические тесты, к которым следует отнести исследование  $\text{SaO}_2$ , что особенно эффективно при определении этого показателя по данным 6-минутного шагового теста.

Итак, при ведении больных с синдромом одышки необходимо составить индивидуальный план оценки эффективности не только медикаментозной терапии, но и реабилитационных программ. При современной трактовке природы одышки врач ориентируется на выделение тех доменов или же их совокупности, которые позволяют индивидуализировать весь комплекс проводимых мероприятий (А.Г. Чучалин, 2021).

## Заключение

Представлен материал по проблеме синдрома диспноэ, в содержательной части которого отражены данные работ специалистов, выполненных под эгидой Российского респираторного общества в последние 15 лет, приведены также данные о новейших достижениях в этой области.

Продемонстрировано, что наибольший прогресс при этом достигнут в области нейрофизиологии диспноэ и имидж-визуализации. Благодаря новым данным расширены клинические представления о сенсорной природе одышки, механизмах перцепции, сформированы основные домены ее проявления. В клинической практике при оценке степени тяжести диспноэ стали использоваться измерительные инструменты и прогнозироваться жизнеугрожающие формы одышки. Также сформированы новые подходы к составлению диагностических программ при длительном наблюдении за больными, предназначенные для оценки эффективности проводимой терапии и реабилитационных программ. В настоящее время активно исследуются различные формы одышки и методы их лечения в зависимости от фонового заболевания. Сделано заключение о том, что в русскоговорящей среде пациентов врачам необходимо активно использовать «язык одышки» – вербальную характеристику одышки.

**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.

#### Список сокращений

БА – бронхиальная астма

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНС – центральная нервная система

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management. Eds DA Mahler, DE O'Donnell. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis, 2014.
2. Simon PM, Schwartzstein RM, Weis JW, et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(5):1009-14. DOI:10.1164/ajrccm/142.5.1009
3. Чучалин А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты. *Терапевтический архив.* 2005;77(3):5-14 [Chuchalin AG. Dyspnoea: pathophysiologic and clinical aspects]. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2005;77(3):5-14 (in Russian)].
4. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Лукашенко Е.П., Чучалин А.Г. Вербальные характеристики одышки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2011;3:70-80 [Trushenko NV, Chikina SYu, Lukashenko EP, Chuchalin AG. Verbal descriptions of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma]. *Pulmonologiya.* 2011;3:70-80 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-3-70-80
5. Абросимов В.Н. Гиповентиляционный синдром: методические рекомендации. Рязань, 1989 [Abrosimov VN. Gipoventiliatsionnyi sindrom: metodicheskie rekomendatsii. Ryazan, 1989 (in Russian)].
6. Абросимов В.Н. Гиповентиляция и гипервентиляционный синдром. В кн.: Респираторная медицина: руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 2; с. 511-3 [Abrosimov VN. Gipoventiliatsiia i giperventiliatsionnyi sindrom. V kn.: Respiratornaia meditsina: rukovodstvo. Pod red. AG Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. Vol. 2; p. 511-3 (in Russian)].
7. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121(5):1434-40. DOI:10.1378/chest.121.5.1434
8. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1889-98. DOI:10.1056/NEJMoa042741
9. Evans KC, Benzett RB. Neuroimaging of dyspnea. In: *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management.* Eds DA Mahler, DE O'Donnell. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis, 2014; p. 11-24.
10. Guenette JA, Jensen D. Aging and sex differences. In: *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management.* Eds DA Mahler, DE O'Donnell. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis, 2014; p. 25-38.
11. Jensen D, O'Donnell DE. Pregnancy/obesity. In: *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management.* Eds DA Mahler, DE O'Donnell. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis, 2014; p. 39-54.
12. Jones NL. The ins and outs of breathing: how we learnt about the body's most vital function. Bloomington: iUniverse, 2011.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19

О.А. Свитич<sup>✉1</sup>, И.А. Баранова<sup>2</sup>, Н.О. Крюкова<sup>2</sup>, А.В. Поддубиков<sup>1</sup>, А.Б. Винницкая<sup>1</sup>, Н.Д. Абрамова<sup>1</sup>, В.В. Захарова<sup>2</sup>, Л.В. Шогенова<sup>2</sup>, М.П. Костинов<sup>1</sup>, А.Г. Чучалин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить влияние ингаляций активной формы водорода на клеточные и гуморальные факторы мукозального и системного иммунитета в реабилитационной программе у медицинских работников, перенесших заболевание COVID-19.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие пациенты, перенесшие COVID-19 и принимающие лечение ингаляционным водородом в течение 90 мин ( $n=30$ ), и контрольная группа пациентов, находящихся на лечении по стандартному протоколу ведения пациентов, перенесших COVID-19, в период реабилитации в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России ( $n=30$ ). У всех пациентов произведен забор биоматериала (кровь, соскоб эпителиальных клеток со слизистой оболочки ротовой и носовой полости). Забор биоматериала осуществлялся в 2 этапа: на 1-й день исследования, до принимаемой терапии и на 10-й день исследования. В полученном материале исследовались показатели гуморального и клеточного иммунитета. Уровни секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и иммуноглобулина G исследованы с помощью метода иммуноферментного анализа (набором «Вектор Бест», РФ). Фагоцитоз оценивался на проточном цитофлуориметре FC-500 Beckman Coulter. Статистическая обработка данных проводилась в программе GraphPad Prism 7.00 с использованием непараметрических методов.

**Результаты.** Показано, что фагоцитарный индекс (ФИ) моноцитов в назальных соскобах после лечения водородом достоверно не менялся относительно 1-го дня лечения и контроля, в то время как ФИ гранулоцитов достоверно повышался относительно 1-го дня в 2,5 раза ( $p=0,000189$ ), а также относительно контроля в 1,1 раза ( $p=0,047410$ ). ФИ моноцитов в фарингеальном соскобе показал достоверное повышение относительно 1-го дня лечения в 2,8 раза ( $p=0,041103$ ), однако не отличался относительно контроля. ФИ гранулоцитов фарингеального соскоба относительно 1-го дня и контроля достоверно не отличался. ФИ гранулоцитов и моноцитов периферической крови относительно контроля на фоне терапии не менялся. Уровень sIgA на 10-й день в назальных соскобах достоверно повышался относительно 1-го дня в 2,9 раза, в то время как в фарингеальном соскобе уровень sIgA достоверно снижался в 2 раза относительно 1-го дня забора.

**Заключение.** Показано увеличение ФИ гранулоцитов носовой полости и моноцитов ротовой полости, а также уровня sIgA в носовой полости на фоне проведения терапии активным водородом. Полученные данные указывают на эффективность терапии, которая может применяться как в лечении COVID-19, так и при постковидном синдроме в качестве дополнительной терапии.

**Ключевые слова:** COVID-19, мукозальный иммунитет, фагоцитоз, водород, активная форма водорода

**Для цитирования:** Свитич О.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О., Поддубиков А.В., Винницкая А.Б., Абрамова Н.Д., Захарова В.В., Шогенова Л.В., Костинов М.П., Чучалин А.Г. Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(3):372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Свитич Оксана Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир., зав. лаб. молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(495)917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1757-8389

**Баранова Ирина Александровна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2469-7346

**Крюкова Надежда Олеговна** – аспирант, ассистент каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8167-0959

**Поддубиков Александр Владимирович** – канд. мед. наук, зав. лаб. микробиологии условно-патогенных бактерий ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-8962-4765

**Винницкая Александра Борисовна** – науч. сотр. лаб. молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-0717-8648

**Абрамова Наталья Дмитриевна** – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-7307-0515

**Захарова Валерия Владимировна** – ординатор каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-3941-1934

**Шогенова Людмила Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-9285-9303

**Костинов Михаил Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-1382-9403

**Чучалин Александр Григорьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук., проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель правления Российского респираторного общества. ORCID: 0000-0002-5070-5450

✉ **Oxana A. Svitich.** E-mail: svitichoa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1757-8389

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

**Nadezhda O. Kryukova.** ORCID: 0000-0002-8167-0959

**Alexander V. Poddubikov.** ORCID: 0000-0001-8962-4765

**Alexandra B. Vinnitskaya.** ORCID: 0000-0003-0717-8648

**Natalia D. Abramova.** ORCID: 0000-0002-7307-0515

**Valeria V. Zakharova.** ORCID: 0000-0003-3941-1934

**Ludmila V. Shogenova.** ORCID: 0000-0001-9285-9303

**Mikhail P. Kostinov.** ORCID: 0000-0002-1382-9403

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

## Hydrogen effect on the mechanisms of mucosal immunity in patients with COVID-19

Oxana A. Svitich<sup>✉1</sup>, Irina A. Baranova<sup>2</sup>, Nadezhda O. Kryukova<sup>2</sup>, Alexander V. Poddubikov<sup>1</sup>, Alexandra B. Vinnitskaya<sup>1</sup>, Natalia D. Abramova<sup>1</sup>, Valeria V. Zakharova<sup>2</sup>, Ludmila V. Shogenova<sup>2</sup>, Mikhail P. Kostinov<sup>1</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov Research Institute for Vaccines and Serums, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the inhalation of an active form of hydrogen effect to mucosal and system immunity in a rehabilitation program for health workers.

**Materials and methods.** The study involved patients that survived COVID-19 after therapy with inhaled hydrogen for 90 minutes ( $n=30$ ), and a control group of patients treated according to standard protocol for managing patients that survived COVID-19 during the rehabilitation period ( $n=30$ ). Biomaterial was carried out in 2 stages: on the first day of the study, before the accepted therapy and on the 10th day of the study. The indicators of humoral and cellular immunity were studied. The levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) and IgG were investigated using the method of enzyme-linked immunosorbent assay. Phagocytosis was assessed on a Beckman Coulter FC-500 flow cytometer. Statistical data processing was carried out in the GraphPad Prism 7.00 software using nonparametric methods.

**Results.** It was shown that the phagocytic index (PI) of monocytes in nasal scrapings after inhaled hydrogen treatment did not significantly change relative to the first day of treatment and control, while the PI of granulocytes in nasal scrapings significantly increased relative to the first day by 2.5 times ( $p=0.000189$ ), as well as relative to the control by 1.1 times ( $p=0.047410$ ). PI of monocytes in pharyngeal scrapings showed a significant increase relative to the first day of treatment by 2.8 times ( $p=0.041103$ ), however, did not differ relative to the control. PI of granulocytes of pharyngeal scraping did not differ significantly relative to the first day and control. PI of granulocytes and blood monocytes of the studied group did not change significantly. PI of granulocytes and monocytes of peripheral blood relative to control during therapy did not change. The sIgA level in nasal scrapings significantly increased by 2.9 times, while in pharyngeal scrapings the level of sIgA significantly decreased by 2 times.

**Conclusion.** We have shown an increase in granulocytes PI in the nasal cavity and oral monocytes, as well as in the level of sIgA in the nasal cavity during therapy with active hydrogen. The data obtained indicate the effectiveness of therapy, which can be used both in the treatment of COVID-19, and in post-COVID syndrome as an additional therapy. The absence of changes in blood parameters, as well as individual links in nasal and pharyngeal scrapings, requires further study to develop ways to overcome treatment tolerance.

**Keywords:** COVID-19, mucosal immunity, phagocytosis, hydrogen, active form of hydrogen

**For citation:** Svitich OA, Baranova IA, Kryukova NO, Poddubikov AV, Vinnitskaya AB, Abramova ND, Zakharova VV, Shogenova LV, Kostinov MP, Chuchalin AG. Hydrogen effect on the mechanisms of mucosal immunity in patients with COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398

### Введение

Заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), появившееся в декабре 2019 г., представляет собой глобальную проблему, особенно в связи с быстрым увеличением числа тяжелобольных пациентов с пневмонией и отсутствием окончательного лечения. В настоящее время не существует режима специфических противовирусных препаратов, используемых для лечения пациентов в критическом состоянии. Ведение пациентов в основном сосредоточено на оказании поддерживающей терапии, например оксигенации, вентиляции и инфузии. Кроме того, неясными остаются как молекулярные механизмы действия вируса на входные ворота инфекции (слизистые оболочки ротовой и носовой полости), так и адаптивные и врожденные компоненты иммунитета, проявляющие себя во входных воротах инфекции.

В этом контексте достаточно перспективным является метод инфузии водорода, обсуждаемый в статье. Проведены многочисленные исследования, доказывающие эффективность терапии ингаляционным кислородом [1–3]. Национальная комиссия здравоохранения Китая и Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендовали эффективные меры кислородной терапии в качестве элемента общего лечения пациентов с новой коронавирусной пневмонией (COVID-19). Состав газовой смеси для ингаляции – водород и кислород (от 66,6% H<sub>2</sub> до 33,3% O<sub>2</sub>). Кислород – при явной дисфункции легких при COVID-19, газообразный водород – инертная часть дыхательного газа, но сам по себе может оказывать положительное воздействие на активацию врожденного и адаптивного иммунитета. Свою эффективность терапия газообразным водородом показала при купировании астмы, снимая воспалительный процесс. Именно этот эффект может улучшать состояние,

вызываемое цитокиновым штормом, у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Таким образом, как и другие многообещающие и крайне необходимые лекарственные средства от COVID-19, лечение газообразным водородом требует доскональных исследований и одобрений с достаточной эффективностью и гарантиями безопасности. Лечение газообразным водородом способно активировать сигнальный путь NRF-2 (NF-E2-related factor 2 – фактор 2, связанный с NF-E2), которые обеспечивает цитопротективную активность и уменьшает повреждение тканей, вызванное SARS-CoV-2, способно активировать антиапоптотические эффекты в лимфоцитах, связанные со способностью газообразного водорода улавливать свободные радикалы, что может предотвратить прогрессирование заболевания и использоваться для профилактики и лечения пациентов с COVID-19. Лечение водородом подавляет активацию провоспалительных цитокинов, через NF-κB-путь (nuclear factor κB – транскрипционный фактор NF-κB) также способен подавлять ангиотензинпревращающий фермент 2 [4–6].

Однако до конца остается неясным, как лечение газообразным водородом влияет на иммунную систему пациентов, перенесших вирусную пневмонию, вызванную SARS-CoV-2. Иммунная система слизистых оболочек является крупнейшим компонентом всей иммунной системы, эволюционировавшей для обеспечения защиты от инфекционной угрозы. Поскольку SARS-CoV-2 первоначально поражает верхние дыхательные пути, его первые взаимодействия с иммунной системой происходят преимущественно на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей как во время индуктивной, так и во время эффекторной фаз ответа. Иммунная система слизистых оболочек на сегодняшний день является крупнейшим компонентом всей иммунной

системы, включающей как клеточный, так и гуморальный иммунитет [2].

Несмотря на значимость местного иммунного ответа в предотвращении дальнейшего распространения вирусов, исследований факторов врожденного иммунитета на уровне слизистых респираторного тракта у пациентов с инфекцией, вызванной новым коронавирусом, проводилось достаточно мало. В связи со сказанным актуальным является изучение местного клеточного и гуморального, а также системного иммунных ответов при COVID-19, а также влияние газообразного водорода на данные показатели.

**Цель исследования** – изучить влияние ингаляций активной формы водорода на клеточные и гуморальные факторы мукозального и системного иммунитета в реабилитационной программе у медицинских работников после COVID-19.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты, перенесшие COVID-19 и принимающие лечение ингаляционным водородом через носовую канюлю (Intersurgical Ltd, Великобритания), соединенную с аппаратом SUISONIA (Япония). Все пациенты получали процедуру ежедневно в течение 90 мин/сут на протяжении 10 дней в течение 90 мин ( $n=30$ ). Контрольная группа пациентов находилась на лечении согласно стандартному протоколу ведения пациентов, перенесших COVID-19, в период реабилитации в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России ( $n=30$ ). У всех пациентов произведен забор биоматериала (кровь, соскоб эпителиальных клеток со слизистой оболочки ротовой и носовой полости). Забор биоматериала осуществлялся в 2 этапа: на 1-й день исследования до принимаемой терапии и на 10-й день исследования. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно этическим требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и в декларации ЮНЕСКО «Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека» 2005 г.

Уровни секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и IgG исследованы с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор Бест», РФ). Метод определения основан на двухстадийном «сэндвич»-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к секреторному компоненту а-цепи IgA. Калибровочные пробы с известной концентрацией sIgA и анализируемые образцы инкубируются в лунках планшета с иммобилизованными моноклональными антителами к sIgA. Степень окраски пропорциональна концентрации sIgA в анализируемом образце. После измерения величины оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывалась концентрация sIgA в анализируемых образцах.

Исследование фагоцитоза проводится методом проточной цитофлуориметрии и включает три этапа: инкубацию *Staphylococcus aureus* с флуоресцентным красителем флуоресцеин-5-изотиоцианит – ФИТЦ, инкубацию клеток с меченым *S. aureus* и оценку фагоцитарной функции на проточном цитофлуориметре. Работа выполнена с использованием штаммов коллекции центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова».

Суточные культуры, второй пересев *S. aureus* Wood 46 смывали изотоническим раствором хлорида натрия, убивали нагреванием 96–98°C в течение 40 мин, после чего осаждали при 1000 g в течение 25 мин и дважды отмывали

в 10 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ; «ПанЭко», РФ) pH 7,4. По стандарту мутности концентрацию бактерий доводили до 200 млн/мл карбонатно-бикарбонатным буфером pH 9,5. К взвеси бактерий добавляли ФИТЦ (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации для убитых бактерий 0,1 мг/мл и инкубировали при 4°C в течение 12 ч. Затем несвязавшийся ФИТЦ удалялся при 3-кратной отмывке 1000 g 25 мин ФСБ. Концентрацию бактерий доводили до 500 млн/мл по стандарту мутности.

Для постановки реакции использовали цельную гепаринизированную кровь. В эппендорфы помещали взвесь ФИТЦ-меченных стафилококков и клетки крови в соотношении 1:10, после чего инкубировали при 37°C 30 мин, затем добавляли 70 мкл лизирующего раствора Optilyse C (Beckman Coulter) для лизиса эритроцитов и инкубировали пробы при комнатной температуре в темноте 30 мин. Затем вносили холодный ФСБ, pH 7,2–7,4, с добавлением 0,02% ЭДТА для остановки фагоцитарной реакции. После 3-кратной отмывки раствором ISOTON II (Beckman Coulter, США) образцы анализировали на проточном цитофлуориметре FC-500 Beckman Coulter. Процент флуоресцирующих (фагоцитированных) нейтрофилов и моноцитов высчитывался автоматически и выводился в соответствующих гистограммам таблиц статистики. Рекомендуемое количество собираемых событий по нейтрофилам – 3000.

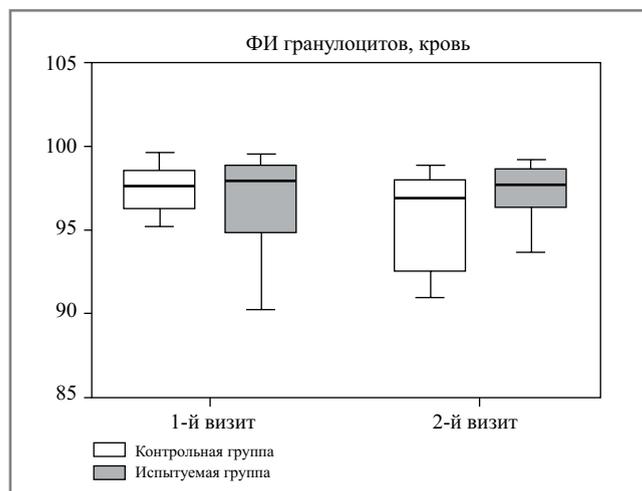
Для изучения фагоцитоза в соскобах использован следующий протокол. Пробирки с соскобами (мазками) центрифугировали в течение 5 мин при 1000 об/мин. Надосадок отбирали, а к оставшемуся осадку добавляли 25 мкл взвеси убитых *S. aureus*, меченных ФИТЦ, ресуспендировали и инкубировали 30 мин при 37°C. Затем добавляли холодный ФСБ, pH 7,2–7,4, с добавлением 0,02% ЭДТА для остановки фагоцитарной реакции. После 3-кратной отмывки раствором ISOTON II образцы анализировали на проточном цитофлуориметре FC-500 Beckman Coulter. Процент флуоресцирующих (фагоцитирующих) гранулоцитов и макрофагов высчитывался автоматически и выводился в соответствующих гистограммах таблиц статистики. Статистическая обработка данных проводилась в программе GraphPad Prism 7.00 с использованием непараметрических методов. Различия считали статистически значимыми при допустимой вероятности ошибки  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

#### **Исследование фагоцитоза на локальном (в назальном и фарингальном соскобах) и системном уровнях у пациентов, перенесших COVID-19**

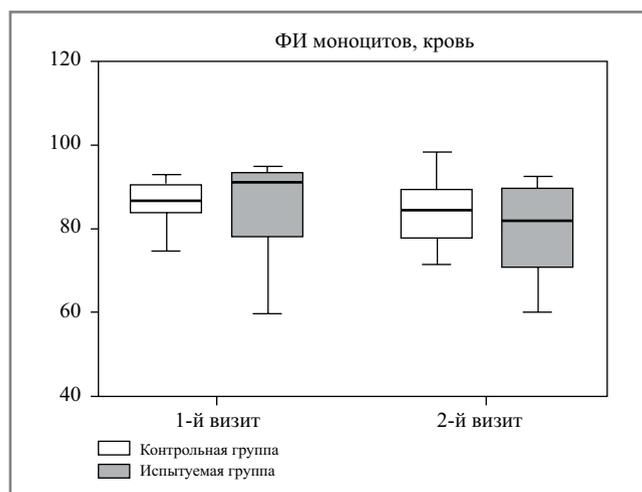
На I этапе проводилось исследование фагоцитарной активности моноцитарного и гранулоцитарного звеньев в крови. Показано, что фагоцитарный индекс (ФИ) гранулоцитов и моноцитов крови исследуемой группы достоверно не изменялся (рис. 1, 2). На II этапе проводилось исследование фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов в назальных и фарингеальных соскобах. Показано, что ФИ моноцитов в назальных соскобах после лечения водородом достоверно не менялся относительно 1-го дня лечения и контроля, в то время как ФИ гранулоцитов достоверно повышался относительно 1-го дня в 2,5 раза ( $p=0,000189$ ), а также относительно контроля в 1,1 раза ( $p=0,047410$ ); рис. 3, 4.

Изучение ФИ моноцитов в фарингеальном соскобе показало достоверное повышение относительно 1-го дня лечения в 2,8 раза ( $p=0,041103$ ), однако не отличался



**Рис. 1.** Сравнительная характеристика фагоцитарной активности гранулоцитов в крови.

*Fig. 1.* Comparative characteristics of phagocytic activity of granulocytes in the blood.



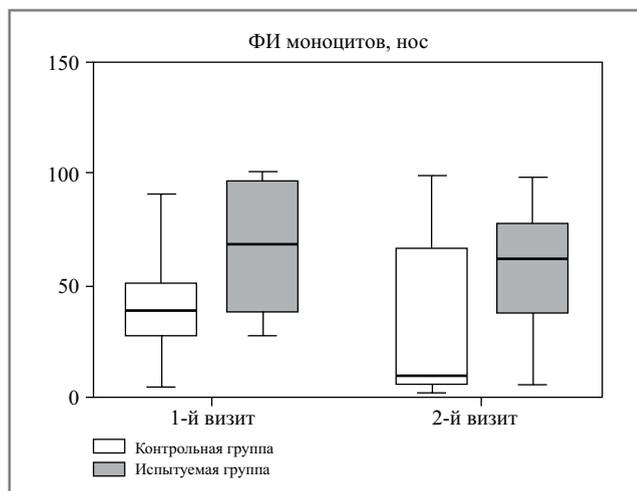
**Рис. 2.** Сравнительная характеристика фагоцитарной активности моноцитов в крови.

*Fig. 2.* Comparative characteristics of the phagocytic activity of monocytes in the blood.

относительно контроля. ФИ гранулоцитов фарингеального соскоба относительно 1-го дня и контроля достоверно не отличался (рис. 5, 6).

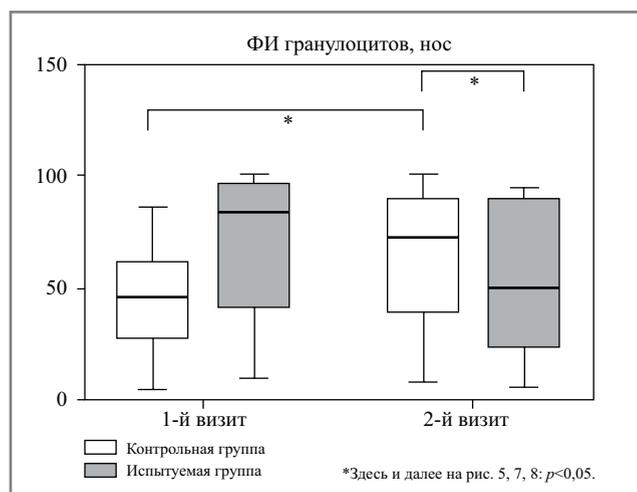
#### **Исследование уровня IgA в назальном, фарингеальном соскобах и слюне**

При исследовании sIgA в назальном и фарингеальном соскобах показано, что после терапии водородом на 10-й день в назальных соскобах уровень sIgA достоверно повышался относительно 1-го дня в 2,9 раза (рис. 7), в том время как в фарингеальном соскобе уровень sIgA достоверно снижался в 2 раза относительно 1-го дня забора (рис. 8). В контрольной группе не показано достоверно значимых отличий на 1 и 10-й дни забора в назальных и фарингеальных соскобах. Также не выявлено достоверно значимых отличий в уровне sIgA в слюне в контрольной и исследуемой группах, на 1 и 10-й день, а также при их сравнении.



**Рис. 3.** Сравнительная характеристика фагоцитарной активности моноцитов в назальном соскобе.

*Fig. 3.* Comparative characteristics of phagocytic activity of monocytes in nasal scraping.

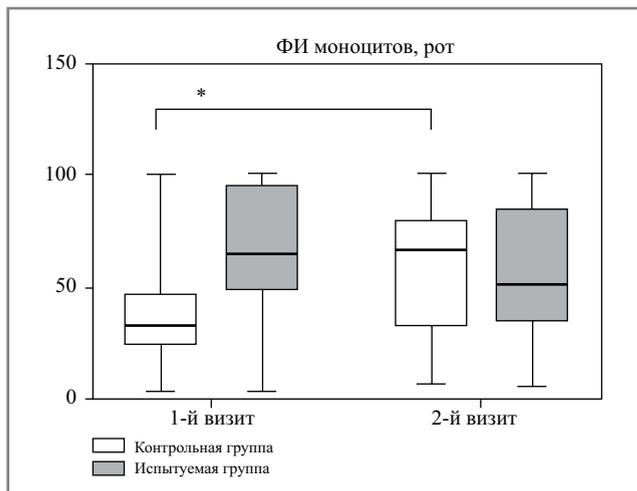


**Рис. 4.** Сравнительная характеристика фагоцитарной активности гранулоцитов в назальном соскобе.

*Fig. 4.* Comparative characteristics of the phagocytic activity of granulocytes in nasal scrapings.

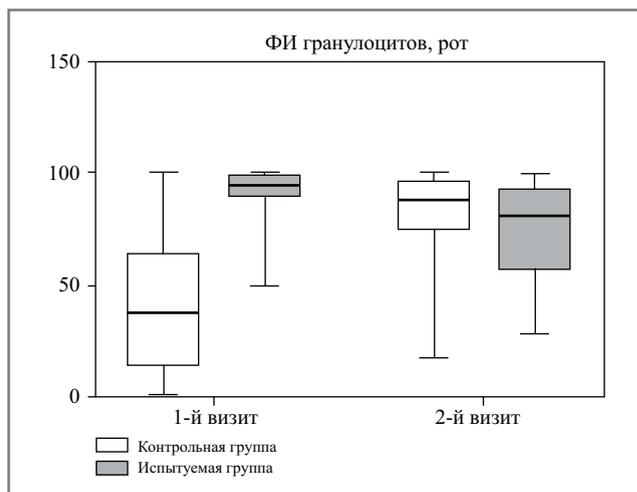
#### **Обсуждение**

SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию в 2019 г. (COVID-19), представлен Всемирной организацией здравоохранения как «пандемия» в марте 2020 г. По данным Всемирной организации здравоохранения, инфицированных людей и летальных исходов от данной инфекции в мире становится все больше и больше. Для снижения распространения вируса во всем мире предпринимаются попытки разработать соответствующую вакцину, однако чтобы нейтрализовать вирус в месте первоначального проникновения, требуется полноценный мукозальный иммунный ответ. Ранее опубликованы работы, направленные на изучение отдельных компонентов мукозального иммунитета, в частности sIgA [7, 8], а также врожденного иммунного ответа на системном уровне, в частности активации нейтрофилов [9–11], однако необходимо изучение этих показателей в совокупности. Также требуются новые методы профилактики распространения



**Рис. 5. Сравнительная характеристика фагоцитарной активности моноцитов в фарингеальном соскобе.**

*Fig. 5. Comparative characteristics of the phagocytic activity of monocytes in pharyngeal scraping.*



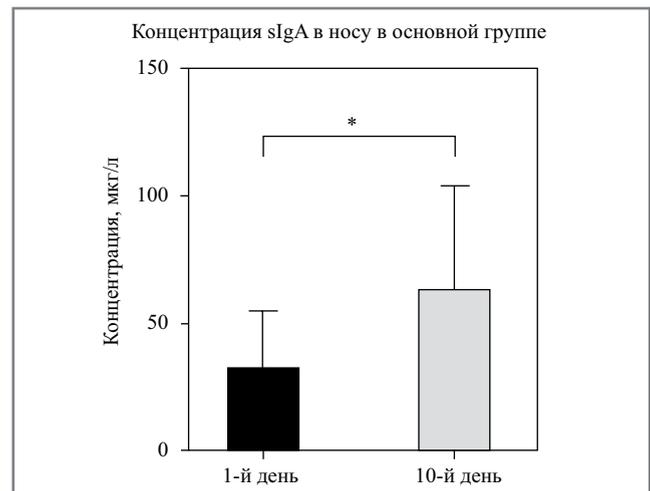
**Рис. 6. Сравнительная характеристика фагоцитарной активности гранулоцитов в фарингеальном соскобе.**

*Fig. 6. Comparative characteristics of phagocytic activity of granulocytes in pharyngeal scraping.*

инфекции, направленные на модуляцию иммунного ответа слизистых и системного врожденного иммунитета.

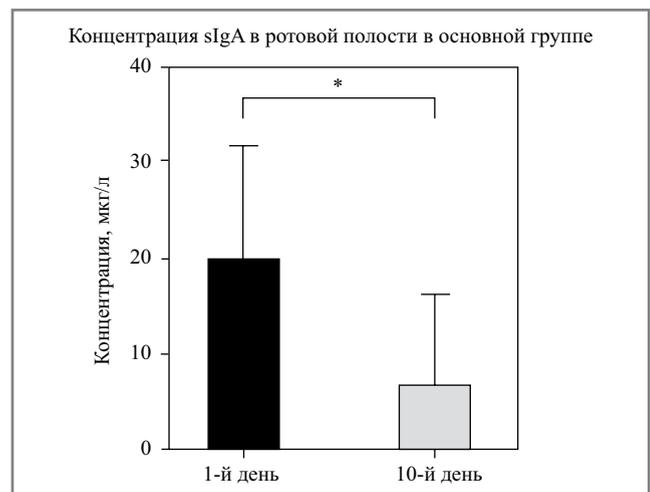
В связи с этим нами проведена работа по изучению фагоцитарной активности гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального звеньев на местном и системном уровнях и sIgA, а также влияния нового метода реабилитации пациентов с постковидным синдромом в виде активного водорода на данные показатели у переболевших пациентов.

Нами показано, что реабилитация активным водородом достоверно усиливает фагоцитарную активность гранулоцитов на 10-й день ежедневных процедур в назальных соскобах, но не влияла на ФИ гранулоцитов в фарингеальных соскобах. В то же время терапия водородом достоверно усиливала фагоцитарную активность моноцитов в фарингеальных соскобах. Исследование sIgA показало повышение Ig в назальном соскобе и снижение в фарингеальном соскобе на 10-й день применения водорода.



**Рис. 7. Сравнительная характеристика уровня sIgA в назальном соскобе в испытуемой группе.**

*Fig. 7. Comparative characteristics of the sIgA level in nasal scraping in the test group.*



**Рис. 8. Сравнительная характеристика sIgA в фарингеальном соскобе в испытуемой группе.**

*Fig. 8. Comparative characteristics of sIgA in pharyngeal scraping in the test group.*

Таким образом, нами впервые изучено влияние ингаляционной формы водорода на врожденный иммунный ответ. Показан достоверный эффект восстановления фагоцитарной функции гранулоцитов в слизистой носа и моноцитов слизистой рта. Влияния водорода на фагоцитарную активность гранулоцитов и моноцитов периферической крови не выявлено.

### Заключение

Впервые исследовали влияние активной формы водорода на такие компоненты мукозального иммунитета, как фагоцитарная активность клеток и выработка sIgA. Таким образом, нами показано, что активная форма водорода значимо меняет показатели мукозального иммунитета верхних дыхательных путей, что в дальнейшем может быть использовано как для терапии, так и профилактики COVID-19 в качестве дополнительной терапии. Отсутствие изменений под воздействием терапии в фагоцитар-

ной активности гранулоцитов слизистой рта, моноцитов слизистой носа и указанных клеток крови требует дальнейшего изучения.

**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.

#### Список сокращений

ФИ – фагоцитарный индекс

ФИТЦ – флуоресцеин-5-изотиоцианит

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

Ig – иммуноглобулин

ФСБ – фосфатно-солевой буфер

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Steinhubl SR. Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am J Cardiol.* 2008;101(10A):14D-9D. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.02.003
- Xia C, Liu W, Zeng D, et al. Effect of hydrogen-rich water on oxidative stress, liver function, and viral load in patients with chronic hepatitis B. *Clin Transl Sci.* 2013;6(5):372-5. DOI:10.1111/cts.12076
- Ge L, Yang M, Yang NN, et al. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget.* 2017;8:102653-73. DOI:10.18632/oncotarget.21130
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992-1000.e3. DOI:10.1016/j.chom.2020.04.009
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8. DOI:10.1093/cid/ciaa248
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102433
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652. DOI:10.1084/jem.20200652
- Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020;58:102925. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102925
- Quinti I, Mortari EP, Fernandez Salinas A, et al. IgA Antibodies and IgA Deficiency in SARS-CoV-2 Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:655896. DOI:10.3389/fcimb.2021.655896
- Demers-Mathieu V, DaPra C, Mathijssen GB, Medo E. Previous viral symptoms and individual mothers influenced the leveled duration of human milk antibodies cross-reactive to S1 and S2 subunits from SARS-CoV-2, HCoV-229E, and HCoV-OC43. *J Perinatol.* 2021;41(5):952-60. DOI:10.1038/s41372-021-01001-0
- Varadhachary A, Chatterjee D, Garza J, et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.08.07.20170258. DOI:10.1101/2020.08.07.20170258

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19

Н.А. Карчевская<sup>✉1</sup>, И.М. Скоробогач<sup>1</sup>, А.В. Черняк<sup>2,3</sup>, Е.В. Мигунова<sup>1</sup>, О.В. Лешинская<sup>1</sup>, Е.Н. Калманова<sup>2</sup>, А.Ю. Буланов<sup>1</sup>, Е.А. Островская<sup>1</sup>, А.И. Костин<sup>1</sup>, В.П. Никулина<sup>1</sup>, Н.Ю. Кравченко<sup>3</sup>, А.С. Белевский<sup>4</sup>, С.С. Петриков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить динамические изменения со стороны легких, системы гемостаза, иммунной системы в разные сроки после перенесенной коронавирусной пневмонии.

**Материалы и методы.** В разные сроки после перенесенной коронавирусной пневмонии выполнялись и оценивались вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (КТ), функциональные методы исследования легких, проводилась оценка системы гемостаза, иммунного статуса и специфического гуморального иммунного ответа. Всего по данному протоколу был обследован 71 пациент. Обследовались пациенты с объемом поражения не менее 50% по данным КТ органов грудной клетки. Все пациенты разделены на 2 группы в зависимости от срока удаленности от острой стадии коронавирусной пневмонии. В 1-й группе были пациенты, которые проходили обследование в ранние сроки (30-60 дней после выписки из стационара), во 2-й группе были пациенты, которые проходили обследование в более поздние сроки (61–180 дней после выписки из стационара). **Результаты.** По данным КТ органов грудной клетки мы получили постепенный регресс патологически измененной ткани с 67,3% на этапе стационарного лечения до 30,9% во время ранних сроков и до 19,7% во время поздних сроков обследования. Ту же тенденцию демонстрировала диффузионная способность легких. По данным перфузионной сцинтиграфии отмечалось уменьшение дефицита перфузии с 26,0±12,8% в ранние сроки обследования до 19,4±6,2% в поздние сроки обследования. Вентиляционная сцинтиграфия, наоборот, демонстрирует увеличение времени прохождения изотопа через альвеоло-капиллярную мембрану с течением времени (с 48,2±31,3 мин в ранние сроки обследования до 83,6±37,2 мин в поздние сроки). Выявлено повышение D-димера в группе раннего обследования у 24% пациентов. Уровни маркеров воспаления, показатели иммунного статуса и специфического гуморального иммунного ответа не отличались в двух описываемых группах.

**Заключение.** Полученные результаты демонстрируют постепенный регресс патологических изменений, вызванных коронавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, функция внешнего дыхания, компьютерная томография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, коагулограмма, маркеры воспаления, иммунограмма, специфический иммунный ответ, постковидный синдром

**Для цитирования:** Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лешинская О.В., Калманова Е.Н., Буланов А.Ю., Островская Е.А., Костин А.И., Никулина В.П., Кравченко Н.Ю., Белевский А.С., Петриков С.С. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(3):378–388. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201399

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Карчевская Наталья Анатольевна** – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, науч. сотр. отд-ния торако-абдоминальной хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». Тел.: +7(926)432-47-44; e-mail: karchevskaia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8368-1056

**Скоробогач Иван Михайлович** – мл. науч. сотр., врач-рентгенолог отд-ния лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0002-5428-6687

**Черняк Александр Владимирович** – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики отд. функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева», зав. лаб. функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0002-2001-5504

**Мигунова Екатерина Валентиновна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0001-7521-487X

**Лешинская Ольга Валериевна** – врач-рентгенолог отд. радиоизотопной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0003-2902-6338

**Калманова Елена Николаевна** – канд. мед. наук, зав. отд. функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». ORCID: 0000-0002-8681-7569

**Буланов Андрей Юльевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0001-6999-8145

**Островская Елена Александровна** – врач-гематолог, врач-трансфузиолог отд. производственной, клинической трансфузиологии и гравитационной хирургии крови ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0001-7343-0667

✉ **Natalia A. Karchevskaya.** E-mail: karchevskaia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8368-1056

**Ivan M. Skorobogach.** ORCID: 0000-0002-5428-6687

**Alexander V. Cherniak.** ORCID: 0000-0002-2001-5504

**Ekaterina V. Migunova.** ORCID: 0000-0001-7521-487X

**Olga V. Leshchinskaya.** ORCID: 0000-0003-2902-6338

**Elena N. Kalmanova.** ORCID: 0000-0002-8681-7569

**Andrey Iu. Bulanov.** ORCID: 0000-0001-6999-8145

**Elena A. Ostrovskaya.** ORCID: 0000-0001-7343-0667

## Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients

Natalia A. Karchevskaya<sup>✉1</sup>, Ivan M. Skorobogach<sup>1</sup>, Alexander V. Cherniak<sup>2,3</sup>, Ekaterina V. Migunova<sup>1</sup>, Olga V. Leshchinskaya<sup>1</sup>, Elena N. Kalmanova<sup>2</sup>, Andrey Iu. Bulanov<sup>1</sup>, Elena A. Ostrovskaya<sup>1</sup>, Alexander I. Kostin<sup>1</sup>, Valentina P. Nikulina<sup>1</sup>, Natalia Iu. Kravchenko<sup>3</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>4</sup>, Sergey S. Petrikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate dynamic changes in the lungs, hemostasis system, immune system in different terms after coronavirus pneumonia.

**Materials and methods.** Ventilation-perfusion single-photon emission computed tomography/computed tomography (CT), functional methods of lung investigation, evaluation of hemostasis system, immune status and specific humoral immune response were performed and evaluated in different terms after coronavirus pneumonia. A total of 71 patients were examined according to this protocol. We examined patients with the lesion volume not less than 50% according to chest CT. All patients were divided into 2 groups depending on the distance from the acute stage of coronavirus pneumonia. Group 1 included patients who were examined early (30–60 days after hospital discharge), group 2 included patients who were examined later (61–180 days after hospital discharge).

**Results.** We obtained gradual regression of pathologically-modified tissue from 67.3% during the inpatient phase to 30.9% during the early period and to 19.7% during the late period of examination, according to CT scan of the chest organs. The same tendency was demonstrated by diffusion capacity of the lungs. Perfusion scintigraphy data showed a decrease in perfusion deficit from 26.0±12.8% during the early period of examination to 19.4±6.2% during the late period of examination. On the contrary, ventilatory scintigraphy demonstrates the increase of isotope passage time through the alveolar-capillary membrane over time (from 48.2±31.3 minutes in the early period to 83.6±37.2 minutes in the late period). An increase in D-dimer was detected in 24% of patients in the early group. The levels of inflammatory markers, indices of immune status, and specific humoral immune response did not differ in the two described groups.

**Conclusion.** The results demonstrate gradual regression of pathological changes caused by coronavirus infection.

**Keywords:** coronavirus infection, respiratory function, computed tomography, V/Q SPECT CT, coagulogram, inflammatory markers, immunogram, specific immune response, post-COVID-19 syndrome

**For citation:** Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Cherniak AV, Migunova EV, Leshchinskaya OV, Kalmanova EN, Bulanov AI, Ostrovskaya EA, Kostin AI, Nikulina VP, Kravchenko Nlu, Belevskiy AS, Petrikov SS. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):378–388. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201399

### Введение

Долгосрочные последствия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) пока неизвестны, а подробных клинических наблюдений и исследований явно недостаточно.

Большинство существующих публикаций посвящено признакам и симптомам, сохраняющимся у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Меньшее количество публикаций оценивает лабораторные и функциональные изменения [1–5].

Методы медицинской визуализации играют основную роль в обследовании пациентов с COVID-19, в основном в связи с первичным и основным проявлением болезни в виде поражения легких.

В связи с этим много исследований посвящено методам визуализации коронавирусной пневмонии в стационаре и несколько меньше уделено внимания динамическому наблюдению за постковидными изменениями в легких. И тем более лишь немногие исследования оценивали полный набор лабораторных, рентгенологических, радиоизотопных,

функциональных данных у пациентов в отдаленные сроки после перенесенной коронавирусной пневмонии.

**Цель исследования** – динамическая оценка постковидных изменений с помощью рентгенологических, радионуклидных, функциональных и лабораторных методов исследования.

### Материалы и методы

Данное исследование является поперечным обсервационным исследованием.

Всего в исследовании принял участие 71 пациент. Это пациенты после перенесенной коронавирусной пневмонии тяжелого течения с объемом поражения не менее 50% (КТ-3, КТ-4).

Диагноз коронавирусной инфекции, оценка объема поражения легких по компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выставлялись согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [6].

**Костин Александр Игоревич** – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отд. производственной клинической трансфузиологии и гравитационной хирургии крови ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0001-7542-851X

**Никulina Валентина Петровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинико-диагностической лаб. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0003-3305-1958

**Кравченко Наталья Юрьевна** – рук. Научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА. ORCID: 0000-0001-5228-7793

**Белевский Андрей Станиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6050-724X

**Петриков Сергей Сергеевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0003-3292-8789

**Alexander I. Kostin.** ORCID: 0000-0001-7542-851X

**Valentina P. Nikulina.** ORCID: 0000-0003-3305-1958

**Natalia Iu. Kravchenko.** ORCID: 0000-0001-5228-7793

**Andrey S. Belevskiy.** ORCID: 0000-0001-6050-724X

**Sergey S. Petrikov.** ORCID: 0000-0003-3292-8789

Все пациенты проходили лечение по поводу коронавирусной инфекции в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского».

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз COVID-19.
3. Объем поражения по КТ ОГК не менее 50% (КТ-3, КТ-4).
4. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие хронической патологии легких.

При оценке результатов инструментальных и лабораторных методов исследования все пациенты разделены на 2 группы в зависимости от времени прохождения обследования:

1. Ранние сроки (в течение 30–60 дней после выписки из стационара).
2. Отсроченный период (с 61 по 180-й день после выписки из стационара).

Пациентам проводились следующие обследования:

- 1) **расширенное функциональное исследование функции внешнего дыхания (ФВД)**, которое включало форсированную спирометрию, бодиплетизмографию, измерение диффузионной способности легких (ДСЛ);
- 2) **вентиляционно-перфузионная скintiграфия и однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с КТ (ОФЭКТ/КТ)**;
- 3) лабораторные исследования: **маркеры воспаления (С-реактивный белок – СРБ, прокальцитонин – ПКТ), ревматоидный фактор (РФ), коагулограмма, D-димер, фибриноген, физиологические антикоагулянты (протеин С, антитромбин), тромбозластограмма, иммунограмма с фенотипированием лимфоцитов.**

Также у пациентов оценивали специфический иммунный ответ: **исследование антител к N+S белкам вируса SARS-CoV-2 – иммуноглобулин (Ig)M, IgG Mindray, а также вируснейтрализующей активности (титр ВНА, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи).** Дополнительно проведено исследование алиquotированных образцов на антитела к S-белку SARS-CoV-2 (RBD).

Из всей когорты обследованных пациентов вентиляционно-перфузионную скintiграфию и ОФЭКТ/КТ легких выполнили 71 пациенту, комплексную оценку ФВД и лабораторные обследования – 60 пациентам.

**ФВД:** исследование ФВД проводилось в первой половине дня на приборе MasterScreen Body/Diff (Viasys Health-care, Германия) с учетом российских и международных требований их выполнения [7–10]. ДСЛ оценивали по монооксиду углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания [11].

Все исследования проводили в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [12].

При оценке ФВД проанализировали следующие параметры:

- 1) спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, объемная скорость на кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75% выдохнутой ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub>);
- 2) бодиплетизмография: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный

объем легких (ООЛ) и его доля в ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ), внутригрудной объем газа, общее бронхиальное сопротивление;

- 3) ДСЛ: трансфер-фактор СО (DLCO) и его отношение к альвеолярному объему.

**КТ ОГК:** у каждого пациента анализировалось два КТ-исследования – выполненное в стационаре в период активной фазы коронавирусной пневмонии и КТ ОГК после выписки из стационара. Из серии КТ ОГК, выполненных в активном периоде заболевания, для оценки выбиралась КТ с наибольшим объемом поражения.

Во время коронавирусной инфекции выполнялась КТ ОГК по стандартной методике на следующем оборудовании: КТ-томографах Philips Ingenuity CT 128, Toshiba Aquilion CXL, Toshiba Aquilion Prime.

Сканирование проводилось с задержкой дыхания на вдохе, в спиральном режиме, с толщиной среза 1,0 мм и матрицей 512×512 точек. Для анализа использовались реконструкции с легочным фильтром, в аксиальной плоскости.

Динамическая визуализация изменений в легких после выписки из стационара выполнялась на гибридном ОФЭКТ/КТ-томографе GE Discovery NM/CT 670.

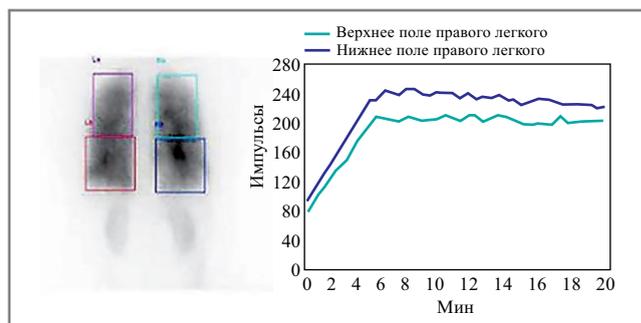
Количественная оценка изменений в легких проводилась с помощью программного обеспечения Lung CT analysis for COVID-19 [13]. Для этого в программу загружены КТ-исследования 71 пациента в формате DICOM (digital communication in medicine). Анализ состоял из следующих этапов:

- полуавтоматическая сегментация легочной ткани. На этом этапе проводилось выделение обоих легких с исключением других тканей, что использовано в качестве зоны интереса при проведении анализа;
- непосредственно анализ, в ходе которого из зоны интереса выделялись следующие показатели: нормальной воздушности легочной ткани, «матовое стекло», консолидации, общий объем легочной ткани, функционального объема легочной ткани, объем пораженной ткани, \*CovidQ (соотношение пораженной/функциональной ткани).

Для каждого из них рассчитывались: объем, максимальная, минимальная, средняя плотность, медиана (*Me*), стандартное отклонение (едН), минимальный и максимальный пороги плотности.

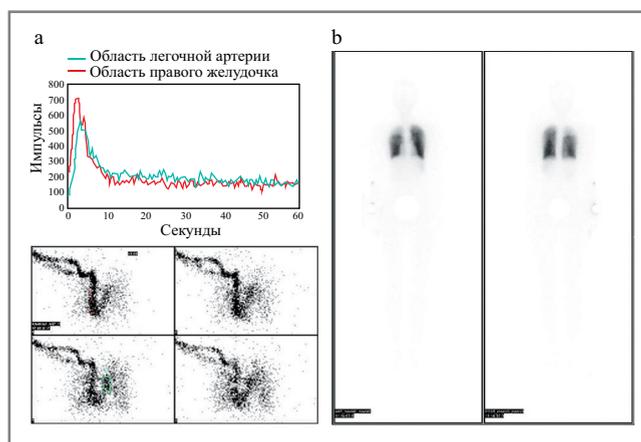
В отдельную группу выделены ретикулярные изменения в легких, наблюдаемые у большинства пациентов при контрольном исследовании. Ввиду того что показатели рентгеновской плотности ретикулярных изменений совпадали с таковыми для консолидации, оценка их объема проводилась полуколичественным методом.

**Радионуклидные методы.** Радионуклидное исследование проводили в 2 этапа. Первым этапом выполняли **вентиляционно-перфузионную скintiграфию (ВС) легких**, которая основана на временном оседании после ингаляции газообразных нуклидов или тонкодисперсных аэрозолей радиофармпрепарата (РФП) на поверхности проводящих и газообменивающих воздухоносных путей. В качестве ингалируемого агента, помещенного в небулайзерную камеру, использовали 500 МБк <sup>99m</sup>Tc-пентатеха в 2,0 мл физиологического раствора (эффективная эквивалентная доза 0,06 мЗв). Одновременно с ингаляцией начинали запись исследования. Диффузию ингалируемых меченых частиц через альвеолярно-капиллярную мембрану оценивали по скорости поступления <sup>99m</sup>Tc-пентатеха из легочных альвеол в кровеносное русло. Общее время динамической записи – 20 мин (**рис. 1**).



**Рис. 1. ВС легких с <sup>99m</sup>Tc-пентатехом.** Сцинтиграммы в задней проекции с указанием зон для построения кривых скорости АКД.

**Fig. 1. Ventilation lung scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-pentatech.** Posterior scintigrams indicating zones for plotting alveolar-capillary diffusion rate curves.



**Рис. 2. ПС легких с <sup>99m</sup>Tc-макротехом.** Сцинтиграммы первого прохождения РФП с построением кривых с области ПЖ и ЛА (а) и в режиме «все тело» (б) для определения захвата легкими от всего тела.

**Fig. 2. Perfusion lung scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-macrotech.** Scintigrams of the first passage of the radiopharmaceutical with plotting curves from the region of the right ventricle and pulmonary artery (a) and in the "whole body" mode (b) to determine lung capture from the whole body.

Анализ ВС проводили по качественным и полуколичественным критериям: при визуальной оценке изображения выделяли участки нарушенной вентиляции (зон гипо- либо гипервентиляции) и рассчитывали скорость альвеолярно-капиллярной (транsepителиальной) диффузии (АКД) по кривым, построенным с областей верхней и нижней половины каждого легкого. Нормальные параметры вентиляционной функции и величина скорости АКД описаны в работах ряда авторов. В норме распределение РФП в легких после ингаляции равномерное, без очаговой задержки в проекции бронхов, АКД находится в диапазоне от 55 до 108 мин.

Вторым этапом выполняли **перфузионную сцинтиграфию (ПС) легких** с регистрацией первого прохождения РФП и записью в режиме «все тело». ПС основана на кратковременной эмболизации капиллярного русла системы легочной артерии (ЛА) меченым технецием (<sup>99m</sup>Tc) макроагрегатом альбумина человеческой сыворотки (внутривенно вводили 80–120 МБк <sup>99m</sup>Tc-макротеха, эффективная эквивалентная доза 0,88–1,1 мЗв). Полученные сцинтиграммы оценивали визуально и полуколичественно: определяли зоны снижен-

**Таблица 1. Характеристика пациентов**

**Table 1. Patient characteristics**

	Сроки после выписки из стационара	
	30–60 дней, n=43	61–180 дней, n=28
Число, мужчины/женщины	27/16	14/14
Возраст, лет	56,1±17,3	55,3±15,1
Курение/нет/экс-куритель	2/29/18	2/21/7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,6±5,6	31,4±4,3
НВЛ/ВПОТ, n (%)	30 (69,7)	18 (64,2)
ИВЛ, n (%)	4 (9,3)	3 (10,7)
Оксигенотерапия, n (%)	9 (20,9)	7 (25,0)
Патология печени, n (%)	3 (6,9)	2 (7,1)
Патология почек, n (%)	4 (9,3)	2 (7,1)
СД, n (%)	7 (16,2)	3 (10,7)
Ожирение, n (%)	14 (32,5)	7 (25,0)
Онкозаболевания, n (%)	2 (4,6)	1 (3,5)
Блокатор рецептора ИЛ-6, блокатор ИЛ-6, n (%)	38 (88,3)	24 (85,7)
Системные ГКС, n (%)	40 (93)	26 (92,8)

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела, НВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ВПОТ – высокопоточная оксигенотерапия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, СД – сахарный диабет, ГКС – глюкокортикостероиды.

ной перфузии и скорость прохождения РФП с построением кривых с области правого желудочка (ПЖ) и ЛА. Признаки легочной гипертензии определяли по периоду полуопорожнения ПЖ (T1/2 ПЖ) и полуопорожнения ЛА (T1/2 ЛА).

Кроме того, определяли процент накопления РФП в легких от счета импульсов всего тела (эквивалент введенной активности) с определением суммарного дефицита перфузии в обоих легких.

**Статистика**

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS 23 for Windows. Все численные данные представлены как mean±SD или Me с 25–75% интерквартильным размахом и в абсолютных числах с указанием процентов. Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни, внутри групп – с помощью критерия Уилкоксона, качественные различия между группами – при помощи точного теста Фишера. Достоверность различий одноименных количественных показателей между несколькими группами определялась при помощи теста Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически достоверными при p<0,05.

**Результаты**

Подробная характеристика пациентов из разных групп представлена в **табл. 1**.

Оценка результатов функционального исследования легких.

Всего выполнено 60 комплексных исследований ФВД.

Полученные данные разделены на 2 группы в зависимости от времени выполнения исследования.

**Таблица 2. Показатели комплексного исследования ФВД**  
**Table 2. Indicators of a comprehensive functional study of external respiration**

Показатель	Сроки после выписки из стационара	
	30–60 дней	61–180 дней
ФЖЕЛ, % долж.	95±22	106±18
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	94±21	102±14
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	81±6	79±6
СОС <sub>25–75</sub> , % долж.	88±27	90±24
ЖЕЛ, % долж.	92±21	105±17
ОЕЛ, % долж.	92±19	102±15
ВГО, % долж.	89±21	97±17
ООЛ, % долж.	95±24	105±17
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	99±14	97±8
DLCO, % долж.	68±20	81±18
DLCO/VA, % долж.	82±15	88±15

*Примечание.* Данные представлены как среднее±стандартное отклонение (*SD*) для непрерывных переменных с нормальным распределением или как *Me* (интерквартильный размах) для непрерывных переменных, распределение которых отлично от нормального. Число пациентов (*n*) использовалось для категориальных переменных; ВГО – внутригрудной объем газа, VA – альвеолярный объем.

Результаты описательной статистики изученных показателей представлены в **табл. 2**.

В группе пациентов, обследованных в ранние сроки после выписки из стационара, отмечались рестриктивные изменения у 5 человек (снижение ОЕЛ и объемов ее составляющих, в том числе снижение ЖЕЛ).

Снижение ДСЛ отмечалось у 22 (61%) пациентов из данной группы. Из них снижение показателей DLCO легкой степени (от 60% до нижней границы нормы) отмечалось у 9 человек, средней степени тяжести (от 40 до 60% долж.) – у 12 пациентов и тяжелой степени (менее 40% долж.) – у 1 пациента.

В группе пациентов, обследованных в поздние сроки, нарушений вентиляционной функции легких не выявлено (ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОЕЛ сохранялись в пределах нормы).

Снижение ДСЛ отмечалось у 9 (33%) пациентов из данной группы.

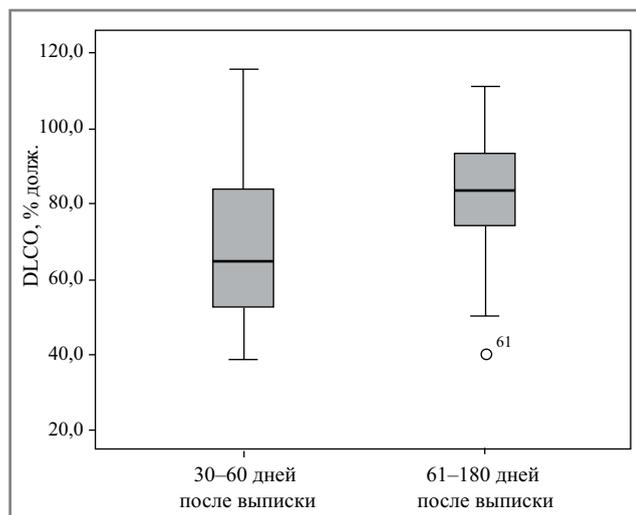
Из них снижение легкой степени отмечалось у 5 пациентов, средней степени тяжести – у 4 пациентов.

Изменения ДСЛ статистически значимо отличались у пациентов в зависимости от сроков проведения исследования (ранние сроки: 68±20%, отсроченный период: 81±18%,  $p=0,014$ ; **рис. 3**).

Таким образом, в период выздоровления после COVID-19 наиболее значимым функциональным изменением является снижение ДСЛ. Степень снижения ДСЛ зависит от объема поражения паренхимы легких в острой фазе заболевания и постепенно регрессирует в поздние сроки (**рис. 4**).

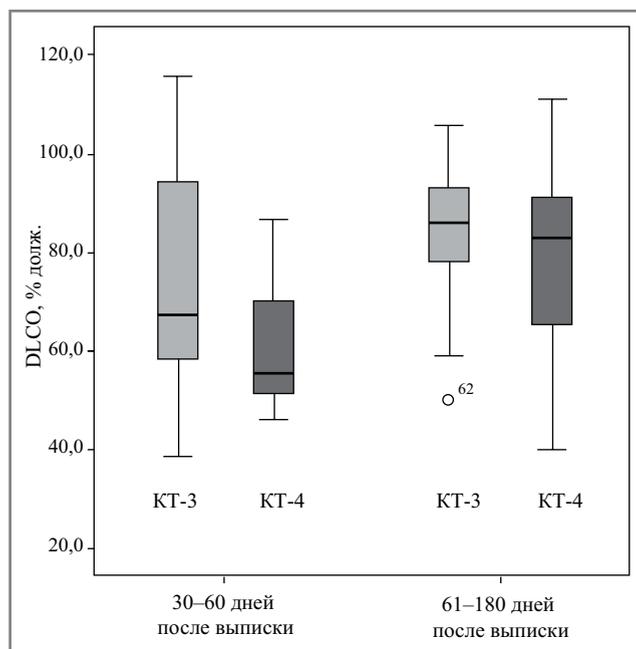
### Оценка КТ

По данным КТ ОГК у всех пациентов в острой фазе заболевания выявлены изменения, типичные для COVID-19. У всех пациентов отмечался двусторонний процесс. Патологически измененная ткань занимала 67,2% общего объема легочной ткани.



**Рис. 3. Уровень DLCO в зависимости от сроков проведения исследования.**

*Fig. 3. DLCO level depending on the timing of the study.*



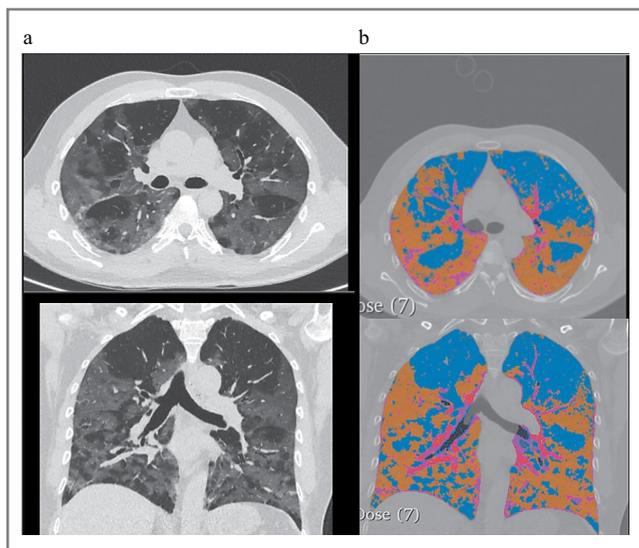
**Рис. 4. Уровень DLCO в зависимости от сроков проведения исследования и объема поражения легочной ткани на пике заболевания (КТ-3, КТ-4).**

*Fig. 4. DLCO level depending on the timing of the study and the extent of lung tissue damage at the peak of the disease (CT-3, CT-4)*

Основная доля (45,4%) патологических изменений в период острой фазы заболевания приходилась на «матовое стекло» и несколько меньше (21,3%) – на зоны консолидации (**рис. 5**).

Примечательно, что при повторных обследованиях, как в ранний период после выписки из стационара, так и в отсроченный, патологические зоны значительно регрессировали и изменилась сама структура патологических паттернов.

У пациентов, проходивших динамическое КТ-обследование в ранние сроки после перенесенной коронавирусной инфекции (с 30 по 60-й день), на долю патологически изме-



**Рис. 5:** *a* – КТ ОГК (аксиальная и фронтальная реконструкции) в острой фазе заболевания; *b* – КТ легких, обработанная с помощью программного обеспечения Lung CT analysis for COVID-19.

**Fig. 5.** *a* – CT scan of the chest (axial and frontal reconstruction) in the acute phase of the disease; *b* – Lung CT scan processed with Lung CT analysis for COVID-19 software.

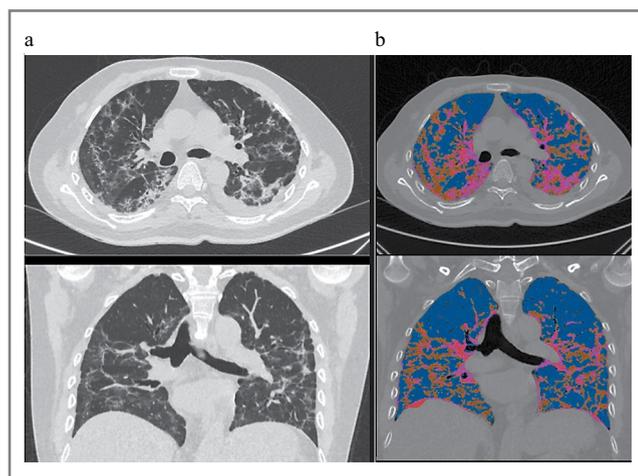
ненных зон приходилось уже 30,9%. Из них «матовое стекло» занимало 17,8%, консолидация – 3,5%, а появившиеся ретикулярные изменения – 9,45% (рис. 6).

При анализе КТ-картины у пациентов, обратившихся в стационар в сроки с 61 по 180-й день после выписки, отмечалось снижение доли патологически измененных зон до 19,7%. Из них «матовое стекло» занимало 8,8%, консолидация – 1,3%, а ретикулярные изменения – 9,4% (табл. 3).

При динамическом наблюдении мы можем видеть явное уменьшение патологических зон, причем чем в более поздние сроки выполнялось динамическое КТ-исследование, тем меньший объем патологически измененной ткани фиксировался (рис. 7).

**Таблица 3. Оценка патологических паттернов при выполнении КТ ОГК в разные сроки после выписки из стационара**  
**Table 3. Evaluation of pathological patterns during CT of the chest circumference at different times after discharge from the hospital**

	КТ-картина в разные сроки заболевания		
	В стационаре	30–60 дней после выписки	61–180 дней после выписки
Общий объем, абс.	3866,1±1198,3	4226,58±1023,12	4181,5±1026,9
<i>Патологическая легочная ткань</i>			
Абс.	2537,2±760	1260,4±396,9	851,1±535,3
%	67,2±13,2	30,9±10,6	19,7±7,9
<i>«Матовое стекло»</i>			
Абс.	1749,1±722	687,9±425,6	334,7±152,1
%	45,4±10,8	17,8±12,4	8,8±5,1
<i>Консолидация</i>			
Абс.	768,2±395	134,6±66,9	55,3±29,9
%	21,3±11,7	3,5±2,8	1,3±0,6
Ретикулярные изменения, %	0	9,45±8,8	9,42±8,2



**Рис. 6:** *a* – тот же пациент (см. рис. 5). КТ ОГК (аксиальная и фронтальная реконструкции) в динамике через 30 дней; *b* – КТ легких, обработанная с помощью программного обеспечения Lung CT analysis for COVID-19.

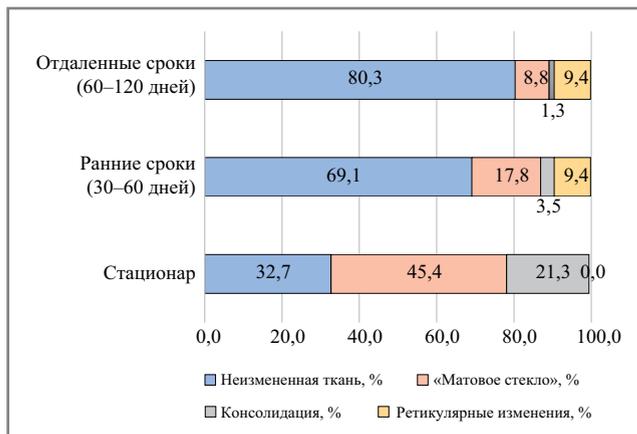
**Fig. 6.** *a* – the same patient (see Fig. 5). CT of the chest organs (axial and frontal reconstruction) in the dynamics after 30 days; *b* – Lung CT scan processed with the software Lung CT analysis for COVID-19.

Важно отметить, что регресс патологических зон у пациентов после перенесенной тяжелой коронавирусной пневмонии – это процесс постепенный, и может занять от нескольких недель до нескольких месяцев.

### Оценка радионуклидных методов

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия в режиме ОФЭКТ/КТ выполнялась только после выписки из стационара (рис. 8).

У 1 пациентки выявлен диффузно-очаговый дефицит перфузии, характерный для тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) с дефицитом 35%. У этой же пациентки еще на этапе стационарного лечения по поводу коронавирусной пневмонии по данным КТ ОГК с контрастированием диагностирована двусторонняя ТЭЛА.



**Рис. 7.** Динамические изменения по данным КТ ОГК в стационаре, ранние и отдаленные сроки после выписки из стационара.

*Fig. 7.* Dynamic changes according to CT of the chest in the hospital, early and long-term after discharge from the hospital.

**Таблица 4.** Определение дефицита перфузии (ПС) и оценка альвеоло-капиллярного барьера (ВС) у пациентов в разные сроки после перенесенной коронавирусной пневмонии

*Table 4.* Determination of perfusion deficiency (perfusion scintigraphy – PS) and assessment of the alveolo-capillary barrier (ventilation scintigraphy – VS) in patients at different times after coronavirus pneumonia

	Сроки после выписки из стационара		<i>p</i>
	30–60 дней	60–180 дней	
Диффузный дефицит перфузии, %	26,0±12,8	19,4±6,2	0,08
АКД, мин	48,2±31,3	83,6±37,2	0,003

У других пациентов данных в пользу очагового дефицита перфузии, характерного для ТЭЛА, не выявлено.

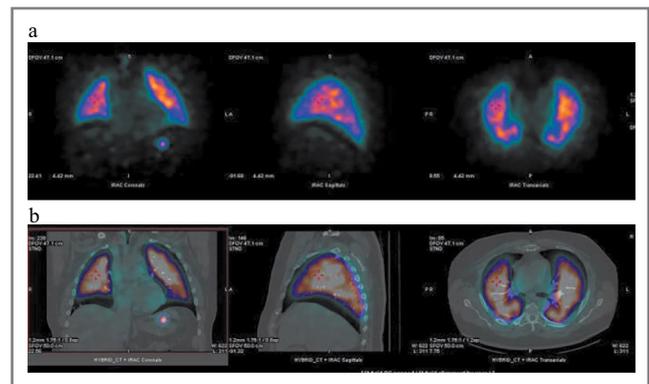
Но у большинства пациентов отмечался дефицит перфузии за счет диффузного снижения с явной тенденцией к уменьшению в более поздние сроки (табл. 4, рис. 9).

Что касается ВС, выявлена статистически достоверная разница между скоростью проникновения изотопа через альвеоло-капиллярную мембрану между двумя описанными группами пациентов.

При референсных значениях АКД в диапазоне от 55–108 мин у 1-й группы пациентов отмечалось ускорение проникновения изотопа (48,2±31,3 мин) через альвеоло-капиллярную мембрану, а у группы пациентов, обследованных в более поздние сроки, отмечалось замедление времени проникновения до 83,6±37,2 мин (см. табл. 4, рис. 10, 11).

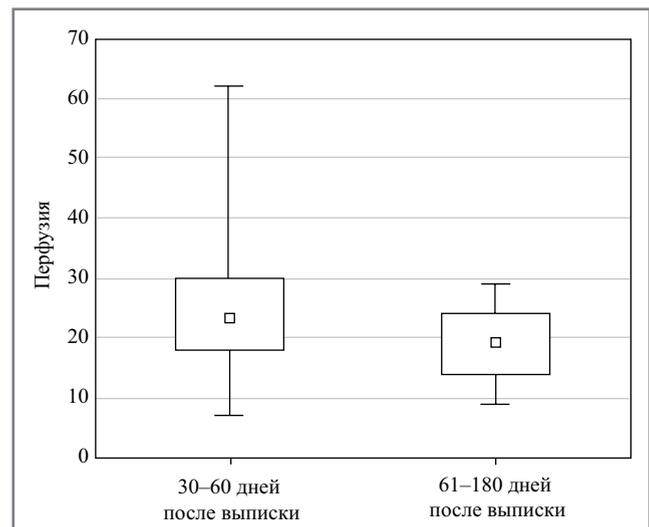
### Отдаленный гемостаз

Среди пациентов 1-й группы определялось повышение D-димера более двух норм (1,0 нг/мл) в 24% случаев. При этом не получено значимой корреляции с уровнем СРБ и показателями легочной перфузии.



**Рис. 8:** а – ПС с  $^{99m}\text{Tc}$ -макротехом в режиме ОФЭКТ; б – гибридное исследование: ПС с  $^{99m}\text{Tc}$ -макротехом в режиме ОФЭКТ, совмещенная с КТ ОГК (фронтальная, сагиттальная, аксиальная реконструкции).

*Fig. 8.* а – PS with  $^{99m}\text{Tc}$ -macrotech in the mode of single-photon emission computed tomography; б – hybrid study: PS with  $^{99m}\text{Tc}$ -macrotech in the mode of o-emission computed tomography, combined with CT of the chest circumference (frontal, sagittal, axial reconstruction).

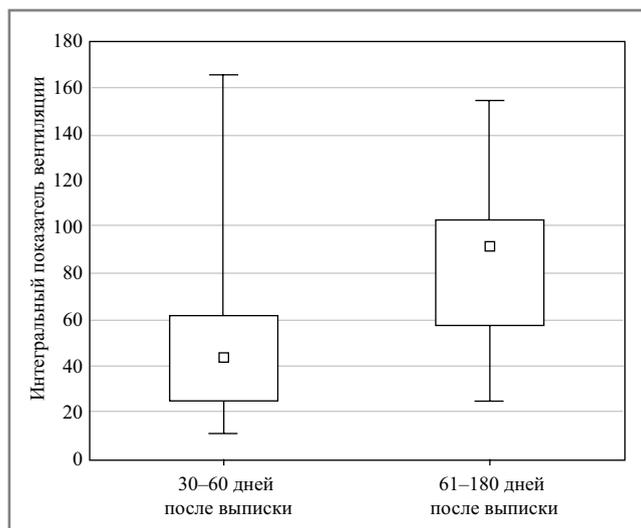


**Рис. 9.** Оценка дефицита перфузии в ранние (30–60-й день) и поздние (61–180-й день) сроки после выписки.

*Fig. 9.* Assessment of perfusion deficit in the early (30–60th day) and late (61–180th day) periods after discharge.

Число тромбоцитов, уровень фибриногена и физиологических антикоагулянтов у пациентов обеих групп не выходили за пределы нормальных значений (табл. 5).

Анализ показателей гемостаза не показал ни гиперкоагуляционных тенденций, ни признаков потребления. К нормальным значениям пришли часто наблюдаемые при коронавирусной инфекции изменения числа тромбоцитов (умеренная тромбоцитопения) и фибриногена (гипер- или гипофибриногенемия). Остаточные изменения характеризовались лишь повышением D-димера у 1/4 пациентов. При этом не наблюдалось взаимосвязи с маркерами воспаления или нарушения легочной функции. Публикаций по постковидному гемостазу в литературе немного. S. Mandal и соавт. [14] аналогично нашим данным на основе анализа лабораторных показателей 176 пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19, через 2 мес



**Рис. 10.** Оценка скорости АКД при ВС в ранние (30–60-й день) и поздние (61–180-й день) сроки после выписки.

**Fig. 10.** Assessment of the rate of alveolo-capillary diffusion during VS in the early (30–60th day) and late (61–180th day) periods after discharge.

**Таблица 5.** Показатели гемостаза

**Table 5.** Hemostasis indicators

Показатель	Сроки после выписки из стационара	
	30–60 дней, n=36	61–180 дней, n=24
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	255 (210; 288)	211 (192; 250)
Фибриноген по Клаусу, г/л	2,93 (2,27; 3,69)	2,57 (2,11; 3,7)
Антитромбин, %	97,5 (87,4; 107,5)	96,8 (84,3; 104,7)
Протенин С, %	212 (210; 288)	211 (192; 250)

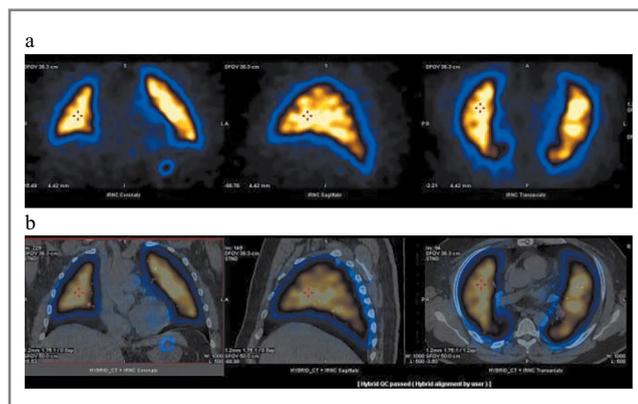
*Примечание:* Здесь и далее в табл. 6, 7 данные представлены в виде медианы (25, 75-й перцентили).

после выписки (*Me* 54 дня) выявили повышение D-димера в 31,1 случая. Так же, как и в нашей работе, не получено взаимосвязи с маркерами воспаления.

**Результаты иммунологического обследования**

Определение маркеров воспаления (СРБ, ПКТ, РФ, ферритин) и иммунологическое тестирование – IgA, М, G, циркулирующий иммунный комплекс, фенотипирование лимфоцитов – проведено 60 пациентам в ранние (1-я группа) и поздние (2-я группа) сроки после COVID-19.

Значения ПКТ у пациентов обеих групп регистрировались ниже 0,05, что соответствовало нормальным значениям. Однако уровень СРБ незначительно превышал верхнюю границу референсного интервала, что указывало на сохраняющийся остаточный воспалительный фон у пациентов обеих групп, но достоверных различий не выявлено (см. табл. 1). На имеющиеся остаточные воспалительные явления указывает также уровень циркулирующего иммуно-



**Рис. 11:** а – ВС с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатехом в режиме ОФЭКТ; б – гибридное исследование: ВС с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатехом в режиме ОФЭКТ, совмещенной с КТ ОГК (фронтальная, сагитальная, аксиальная реконструкции).

**Fig. 11.** a – VS with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pentetate in the mode of single photon emission computed tomography; b – hybrid study: VS with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pentetate in the mode of one-photon emission computed tomography, combined with CT of the chest circumference (frontal, sagittal, axial reconstruction).

**Таблица 6.** Сравнение маркеров воспаления у пациентов в ранние (30–60 дней после выписки) и поздние (61–180 дней после выписки) сроки после перенесенной инфекции COVID-19

**Table 6.** Comparison of inflammation markers in patients in the early (30–60 days after discharge) and late (61–180 days after discharge) periods after COVID-19 infection

Показатели	Сроки после выписки из стационара		p
	30–60 дней	61–180 дней	
СРБ $\leq 3$ мг/л	3,2 (0,9; 4,7)	3,45 (0,77; 9,0)	0,349
Ферритин 10–120 мкг/л	84,6 (28,5; 151,5)	88,2 (43,5; 134,5)	0,758
РФ $\leq 15$ МЕ/мл	9,5 (8,9; 15,6)	8,9 (8,9; 10,1)	0,256
ЦИК сумм. 120–230	599 (457; 901)	572 (530; 778)	0,803

ного комплекса (ЦИК) сумм., который превышал в 2,5 раза нормальные значения в обеих группах, но различия по группам не достоверны ( $p \geq 0,05$ ); табл. 6.

Показатели ферритина и РФ по группам достоверно не различались и регистрировались в пределах референсного интервала (см. табл. 6).

Проведенный сравнительный анализ иммунологических тестов также не выявил достоверных различий между группами, а анализируемые показатели изменялись в пределах референсного интервала значений (табл. 7).

Результаты иммунологического тестирования не выявили изменений у пациентов в ранние и поздние сроки после перенесенной инфекции COVID-19. Можно отметить некоторое увеличение маркеров воспаления (СРБ и циркулирующего иммунного комплекса) у отдельных пациентов обеих групп, что указывает на наличие вероятного остаточного синдрома воспаления.

**Таблица 7. Результаты иммунологических тестов у пациентов в ранний (30–60 дней) и отсроченный (61–180 дней) период после перенесенной инфекции COVID-19**

*Table 7. Results of immunological tests in patients in the early (30–60 days) and delayed (61–180 days) period after COVID-19 infection*

Показатели/ референсный интервал	Сроки после выписки из стационара		p
	30–60 дней, n=36	61–180 дней, n=24	
T-лимфоциты (CD3), 920–2310 кл/мкл	1487 (1292; 1825)	1286 (977; 1889)	0,1962
CD3CD4, 555–1461 кл/мкл	849 (729; 1107)	675 (567; 1123)	0,2183
CD3CD8, 334–1016 кл/мкл	621 (393; 894)	544 (268; 694)	0,3747
CD3-CD16+56+, 153–528 кл/мкл	242 (161; 346)	260 (151; 420)	0,6621
B-лимфоциты (CD19), 80–616 кл/мкл	132,0 (68; 173,5)	158,0 (94; 211,0)	0,2730
IgA, 1,8–2,5 г/л	1,67 (1,23; 1,32)	1,62 (1,32; 1,94)	0,8836
IgM, 1,1–2,1 г/л	0,75 (0,615; 1,09)	0,745 (0,58; 1,210)	0,7617
IgG, 10–14 г/л	9,9 (7,8; 12,0)	10,5 (8,13; 12,95)	0,3407

### Специфический иммунный ответ

У переболевших пациентов оценивали специфический иммунный ответ: исследование антител к N+S белкам вируса SARS-CoV-2 (IgM, IgG Mindray), а также вируснейтрализующую активность (титр ВНА, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Дополнительно было проведено исследование алиquotированных образцов на антитела к S-белку SARS-CoV-2 (RBD).

При сравнении полученных данных на ранних (30–60 дней после выписки) и поздних (61–180 дней после выписки) сроках обследования статистически достоверных различий не выявлено.

Кроме того, мы сравнили полученные данные специфического иммунного ответа переболевших пациентов с группой вакцинированных доноров от 18 до 55 лет.

При сравнении с группой вакцинированных доноров у переболевших отмечается значимо более выраженный специфический иммунный ответ (IgM, IgG Mindray), но при этом количество антител к S-белку RBD и количество протективных антител (титр ВНА) статистически не отличалось у вакцинированных и переболевших.

### Обсуждение

Как уже показано в многочисленных работах, основные изменения по КТ легких при COVID-19 включают «матовое стекло» и консолидацию, характеризуются двусторонним вовлечением, а также периферическим и диффузным распределением [15, 16].

Наше исследование показывает, что при оценке КТ легких в динамике у всех пациентов наблюдался не только значительный регресс патологических изменений, зависящий от удаленности эпизода коронавирусной пневмонии, но и трансформация патологических зон из «матового стекла» и консолидатов преимущественно в ретикулярные изменения (рис. 7).

Наши данные по мониторингу динамики КТ-изменений подтверждают уже ставшую общепризнанной концепцию об отсутствии формирования значимых фиброзных изменений в легких у пациентов после коронавирусной пневмонии.

По данным комплексной ФВД в ранние сроки (30–60 дней) после перенесенной коронавирусной пневмонии у 22 (61%) пациентов фиксируются нарушения, наиболее частыми из которых является снижение ДСЛ. Причем выраженность снижения диффузии зависит от объема поражения в период острой фазы заболевания (см. рис. 4).

У обследованных в поздние сроки (61–180-й день) после перенесенной коронавирусной пневмонии описанные изменения значимо регрессируют и сохраняются только у 9 (33%) пациентов с явной тенденцией к восстановлению до нормальных показателей.

Полученные функциональные данные также вписываются в концепцию восстановления пораженной легочной паренхимы с течением времени и отсутствия значимых необратимых изменений.

По мнению морфологов, пневмония, которая развивается на фоне COVID-19, это диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), которое имеет свои особенности, в частности сочетание с тромботической микроангиопатией, эндотелиитом, тромбозами крупных и мелких сосудов (*thrombosis in situ*).

Как и ДАП любой другой этиологии, ДАП при коронавирусной пневмонии тяжелого течения характеризуется двумя стадиями: экссудативной и пролиферативной. Причем характерно частое сочетание этих двух фаз одновременно и, возможно, более затяжное их течение во времени.

В I экссудативной фазе ДАП сосуды микроциркуляции полнокровны, раскрываются анастомозы, в них морфологами отмечаются стаз, замедление кровотока и развитие тромбов. Кроме того, развивается интраальвеолярный отек, формируются гиалиновые мембраны, периваскулярная и перибронхиальная лимфо-плазмноклеточная инфильтрация [17].

Особенностями пролиферативной стадии ДАП являются формирование грануляционной ткани, интерстициальное воспаление, выраженная метаплазия альвеолярного и бронхиолярного эпителия, микроангиопатии и тромбоз микроциркуляторного русла [17].

При большом объеме поражения очень часто отмечаются длительная персистенция и медленное разрешение патологических зон.

Постепенный регресс патологических изменений в легких демонстрируют не только КТ легких и функция внешнего дыхания, но и радиоизотопные методы.

При ВС динамику изменения прохождения изотопа через альвеоло-капиллярный барьер от быстрой (48,2±31,3 мин) в ранние сроки до замедления в поздние сроки (83,6±37,2 мин) можно объяснить особенностью абсорбции используемого нами изотопа.

В мире для проведения ВС используются разные изотопы, в частности <sup>133</sup>Xe, <sup>81</sup>Kr, технегаз и <sup>99m</sup>Tc-DTPA (<sup>99m</sup>Tc-пентатех). Но именно для <sup>99m</sup>Tc-пентатеха характерно ускорение времени альвеолярной абсорбции при наличии воспалительной инфильтрации в легких. При регрессе воспалительных изменений и восстановлении нормальной структуры легочной ткани происходит удлинение времени прохождения альвеоло-капиллярного барьера [18].

По данным перфузионной сцинтиграфии мы только в одном случае фиксировали очаговый дефект перфузии, характерный для ТЭЛА, у пациентки, которая перенесла ТЭЛА еще на этапе стационарного лечения. В большинстве исследований мы наблюдали диффузный дефицит перфузии, который уменьшался в отдаленные сроки после коронавирусной пневмонии. Морфологическим объяснением полученных данных могут быть тромбозы микроциркуляции (*thrombosis in situ*), которые регрессируют со временем на фоне антикоагулянтной терапии, или срабатывание компенсаторных механизмов вазоконстрикции в зонах вентиляционно-перфузионного несоответствия в ранние сроки обследования.

Что касается отдаленного гемостаза, при обследовании у наших пациентов не зафиксировано тенденции к гиперкоагуляции. Сохранялось остаточное повышение D-димера в группе пациентов, которые проходили обследование в ранние сроки (30–60 дней после выписки из стационара). Полученные данные, а также отсутствие тромбоэмболических осложнений у пациентов в обследуемой группе в отдаленные сроки оправдывают нашу тактику по использованию высоких доз антикоагулянтов в стационаре и длительному назначению антикоагулянтов после выписки.

Тем не менее, несмотря на то, что описанные результаты демонстрируют положительную динамику по рентгенологическим, функциональным, радиоизотопным и лабораторным методам обследования, есть пациенты, у которых постковидный период протекает не столь благоприятно.

В медицинской англоязычной литературе появилось специфическое обозначение (*post-COVID, long-COVID*), которое включает большой комплекс осложнений у пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию.

В России чаще употребляются термины «постковидная болезнь» или «постковидный синдром».

Всемирная организация здравоохранения дала следующее определение постковидного синдрома: *post-COVID-19* – это состояние, которое возникает у пациентов с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 через 3 мес от начала первых симптомов COVID-19. Постковидный синдром имеет клинические проявления в виде утомляемости, одышки, когнитивной дисфункции и др. Длится не менее 2 мес и устанавливается при условии отсутствия альтернативного диагноза.

Учитывая масштабы пандемии COVID-19, постковидные осложнения стали значимой медицинской проблемой.

В последнее время врачам все чаще приходится сталкиваться с разными вариантами течения «постковидной болезни». Обсуждается фенотипирование *long-COVID*-синдрома [19]. Мы в своей практике уже сталкивались с персистенцией инфекции (цитомегаловирусной, грибко-

вой, бактериальной), рецидивирующим течением организуемой пневмонии, рецидивирующими тромбозами и ТЭЛА.

## Заключение

Коронавирусная пневмония имеет морфологическую структуру ДАП со специфическими особенностями в виде поражения сосудистого русла и высокими рисками формирования тромбозов. После выписки из стационара у подавляющего большинства пациентов отмечаются регресс воспалительных изменений и восстановление функции легких, нормализация гемостаза и маркеров воспаления. Отсутствие формирования значимых необратимых изменений со стороны основного органа-мишени – легких демонстрируют функциональные, радиоизотопные и рентгенологические методы исследования.

Тем не менее есть группа пациентов, у которых симптомы продолжают персистировать и после окончания острой фазы заболевания. Требуется дальнейшее тщательное изучение состояния пациентов после перенесенной коронавирусной пневмонии, что приведет к разработке диагностических и лечебных алгоритмов у пациентов, перенесших COVID-19. Это, в свою очередь, позволит своевременно и лечить и, самое главное, профилактировать постковидные осложнения.

**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.

## Список сокращений

АКД – альвеолярно-капиллярная (транспителлярная) диффузия  
 ВС – вентиляционная сцинтиграфия  
 ДАП – диффузное альвеолярное повреждение  
 ДСЛ – диффузионная способность легких  
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
 КТ – компьютерная томография  
 ЛА – легочная артерия  
 ОГК – органы грудной клетки  
 ОЕЛ – общая емкость легких  
 ООЛ – остаточный объем легких  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией  
 ПЖ – правый желудочек

ПКТ – прокальцитонин  
 ПС – перфузионная сцинтиграфия  
 РФ – ревматоидный фактор  
 РФП – радиофармпрепарат  
 СО – монооксид углерода  
 СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость на уровне между 25 и 75% жизненной емкости легких  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
 ФВД – функция внешнего дыхания  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 DLCO – трансфер-фактор монооксида углерода  
 Ig – иммуноглобулин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603-5. DOI:10.1001/jama.2020.12603
2. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-32. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
3. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med*. 2021;181:106383. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106383
4. Lerum TV, Aalokken TM, Bronstad E, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57:2003448. DOI:10.1183/13993003.03448-2020
5. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:747-54. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00174-0
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). М., 2021 [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19): interim guidelines. Version 14 (12.27.2021). Moscow, 2021 (in Russian)].
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;6:11-23 [Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYu, et al. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*. 2014;(6):11-24 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
8. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-37. DOI:10.1183/09031936.05.00034805
9. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22. DOI:10.1183/09031936.05.00035005
10. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;6(16):5-40. DOI:10.1183/09041950.005s1693
11. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49:pii:1600016. DOI:10.1183/13993003.00016-2016
12. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. от 19.05.2020. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/rekomendacii\\_rro\\_fvd\\_COVID\\_19\\_rev1\\_1\\_01062020.pdf](https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf). Ссылка активна на 20.12.2021 [Recommendations of the Russian Respiratory Society for conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic Version 1.1. from 19.05.2020. Available at: [https://spulmo.ru/upload/rekomendacii\\_rro\\_fvd\\_COVID\\_19\\_rev1\\_1\\_01062020.pdf](https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf). Accessed: 20.12.2021 (in Russian)].
13. Available at: <http://www.slicer.org>. Accessed: 20.12.2021.
14. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. "Long-COVID": a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID. *Thorax*. 2020;0:1-3. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215918
15. Islam N, Salameh JP, Leeftang MM, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19 Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11:CD013639. DOI:10.1002/14651858.CD013639.pub3; PMID:33242342
16. Li B, Li X, Wang Y, et al. Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):787-93. DOI:10.1080/22221751.2020.1750307; PMID: 32241244
17. Патологическая анатомия COVID-19. Под общ. ред. О.В. Зайратьянца. М., 2020 [Patologicheskaya anatomia COVID-19. Pod obshch. red. OV Zairat'iantsa. Moscow, 2020 (in Russian)].
18. Kim C, Zukotynski KA. A Clinical Guide. SPECT and SPECT/CT. Thieme Medical Publishers, 2017.
19. Naeije R, Caravita S. Phenotyping long COVID. *Eur Respir J*. 2021;58:2101763. DOI:10.1183/13993003.01763-2021

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Предикторы дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме

А.В. Юренко<sup>✉</sup>, М.В. Антонюк, Е.Е. Минеева, Т.А. Гвозденко

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия

## Аннотация

**Цель.** Выявить предикторы развития дисфункции малых дыхательных путей (МДП) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) легкой степени тяжести частично контролируемого течения.

**Материалы и методы.** Обследованы 114 пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения. Контрольная группа – 27 здоровых добровольцев. У всех пациентов при сборе анамнеза выявляли основные факторы риска развития БА, для определения уровня контроля над заболеванием использовали тест Asthma Control Questionnaire, проводили функциональное исследование методами спирометрии и бодиплетизмографии. Для оценки относительного риска использовался расчет отношения шансов.

**Результаты.** На 3 и более фактора риска указали 55% всех обследованных пациентов с БА. Бронхиальная обструкция имела место в 26,3% случаев. По данным функционального обследования пациенты разделены на 2 группы: 94 пациента без дисфункции МДП и 20 (17,5% случаев) пациентов с дисфункцией МДП. Проведена оценка значимости различий развития дисфункции МДП в зависимости от воздействия фактора риска между группами пациентов. Из основных факторов риска возникновения БА выделены наиболее негативно влияющие на развитие дисфункции МДП у пациентов. Установлено, что давность заболевания БА более 5 лет, диагностированные у пациентов признаки бронхиальной обструкции увеличивают риск развития дисфункции МДП в 4,95 и 4,83 раза соответственно, наличие внелегочных аллергических заболеваний, а именно аллергического ринита, – в 4,31 раза, крапивницы – в 3,58 раза.

**Заключение.** Показано, что наиболее значимыми факторами, влияющими на возникновение дисфункции МДП при БА легкой степени тяжести, являются давность заболевания БА более 5 лет, наличие у пациентов внелегочных аллергических заболеваний (аллергического ринита и крапивницы) и бронхиальной обструкции.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, малые дыхательные пути, факторы риска

**Для цитирования:** Юренко А.В., Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Гвозденко Т.А. Предикторы дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме. Терапевтический архив. 2022;94(3):389–395. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201400

ORIGINAL ARTICLE

## Predictors of dysfunction of the small respiratory tract in patients with asthma

Alla V. Yurenko<sup>✉</sup>, Marina V. Antonyuk, Elena E. Mineeva, Tatyana A. Gvozdenko

Vladivostok branch of the Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok, Russia

## Abstract

**Aim.** To identify predictors of development of small respiratory tract (SRT) dysfunction in patients with asthma of mild severity, partially controlled course.

**Materials and methods.** One hundred and fourteen patients with asthma of mild severity, partially controlled course, were examined. The control group consisted of 27 healthy volunteers. The main risk factors for the development of AD were revealed by questioning in all patients, an ACQ-5 test was used to determine the level of disease control, functional research was carried out using spirometry and bodyplethysmography methods. To assess the relative risk, the odds ratio calculation was used.

**Results.** 55% of all examined patients with asthma indicated 3 or more risk factors. Bronchial obstruction occurred in 26.3% of cases. According to the functional examination, patients are divided into 2 groups: 94 patients without dysfunction of the SRT and 20 patients with dysfunction of the SRT (17.5% of cases). The significance of differences in the development of dysfunction of the SRT depending on the impact of the risk factor between groups of patients was assessed. Among the traditional risk factors for asthma, the most negatively affecting the development of dysfunction of the SRT in patients were identified. It has been established that the duration of asthma disease for more than 5 years, the symptoms of bronchial obstruction diagnosed in patients increase the risk of dysfunction of the SRT by 4.95 and 4.83 times, respectively, the presence of extrapulmonary allergic diseases, namely allergic rhinitis – by 4.31 times, urticaria – 3.58 times.

**Conclusion.** It has been shown that the most significant factors affecting the occurrence of dysfunction of the SRT in patients with asthma of mild severity are the duration of asthma for more than 5 years, the presence of extrapulmonary allergic diseases in patients (allergic rhinitis and urticaria) and bronchial obstruction in patients.

**Keywords:** bronchial asthma, small respiratory tract, risk factors

**For citation:** Yurenko AV, Antonyuk MV, Mineeva EE, Gvozdenko TA. Predictors of dysfunction of the small respiratory tract in patients with asthma. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(3):389–395. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201400

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Юренко Алла Валентиновна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. восстановительного лечения, врач-терапевт. Тел.: +7(423)278-82-05; e-mail: yurenko\_alla@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0396-6380

Антонюк Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. восстановительного лечения. ORCID: 0000-0002-2492-3198

Минеева Елена Евгеньевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог. ORCID: 0000-0002-4286-2827

Гвозденко Татьяна Александровна – проф. РАН, д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. восстановительного лечения. ORCID: 0000-0002-6413-9840

<sup>✉</sup>Alla V. Yurenko. E-mail: yurenko\_alla@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0396-6380

Marina V. Antonyuk. ORCID: 0000-0002-2492-3198

Elena E. Mineeva. ORCID: 0000-0002-4286-2827

Tatyana A. Gvozdenko. ORCID: 0000-0002-6413-9840

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одной из важных проблем здравоохранения. Проведенные исследования REALISE (the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience) выявили низкий уровень контроля БА. Согласно полученным результатам 45% пациентов не контролировали БА и более 80% считали, что контролируют свое заболевание [1, 2].

Сегодня известно, что при БА поражаются не только центральные бронхи, но и малые дыхательные пути (МДП) – бронхи с внутренним диаметром менее 2 мм. Большая часть исследований, демонстрирующих повреждение МДП, проведена при тяжелой БА [3, 4]. Дисфункция МДП обуславливает неконтролируемое течение заболевания, поэтому ранняя диагностика этих изменений позволяет достичь быстрого контроля БА за счет эффективного воздействия на нижние отделы дыхательных путей [5, 6]. Однако дисфункция МДП выявляется не у всех пациентов с БА, особенно на ранних стадиях. Роль МДП в патофизиологии астмы продолжает уточняться. Остается неизвестным, все ли пациенты, страдающие астмой, имеют поражение МДП или существует «фенотип БА с поражением МДП» [7].

Основными факторами риска развития БА являются генетическая предрасположенность к атопии и бронхиальной гиперреактивности, пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин), ожирение, сенсбилизация к факторам окружающей среды (аллергены бытовые, эпидермальные, пищевые, растительные или пыльцевые и т.д.), инфекционные агенты (преимущественно вирусные), профессиональные факторы, табачный дым (активное и пассивное курение) и т.д. [8, 9].

Изучение состояния МДП и выделение наиболее значимых факторов риска, приводящих к развитию их дисфункции, имеет большое значение, особенно для ранних стадий БА, при отсутствии выраженной клинической симптоматики и нахождения параметров обычных функциональных тестов в пределах нормального диапазона.

**Цель исследования** – выявить предикторы развития дисфункции МДП у пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения.

## Материалы и методы

Работа выполнена в дизайне проспективного одноцентрового сравнительного исследования в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.), с одобрения локального Биоэтического комитета Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения от 28.03.2022, протокол №3/2022, и на условиях добровольного информированного согласия.

В исследовании участвовал 141 человек. Основную группу составили 114 пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения. Из них 44 мужчины и 70 женщин, средний возраст  $42,17 \pm 14,6$  года. Группу контроля составили 27 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Критерии включения: БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения, возраст от 20 до 60 лет. Критерии исключения: БА неконтролируемая, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания бронхолегочной системы, заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное и функциональное обследование в соответствии со стандартом обследования БА, а также выявлялись факторы риска

развития БА. Диагноз БА выставляли в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по БА, 2019 г. [9].

Для оценки субъективного состояния пациентов, определения уровня контроля над заболеванием использовали тест Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). Уровень контроля БА отражает выраженность симптомов астмы или насколько уменьшилась их выраженность на фоне базисной терапии. Количество баллов от 0,75 до 1,5 свидетельствовало о частично контролируемой БА [10].

При сборе анамнеза у пациентов выявляли основные факторы риска развития БА. К таковым отнесены: возраст старше 44 лет (Всемирная организация здравоохранения, 2017 г.), пол, ожирение (индекс Кетле – ИК  $>30$  кг/м<sup>2</sup>), курение и стаж курения, отягощенная наследственность по БА, наличие аллергии (пищевая, бытовая, пыльцевая), давность заболевания БА, внелегочные проявления аллергических заболеваний (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, крапивница).

Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате Master Screen Body (Германия). По данным спирометрии оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха, форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), процентное соотношение ОФВ<sub>1</sub> к ЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ), процентное соотношение ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), максимальную объемную скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>), максимальную объемную скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>), максимальную объемную скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>), среднюю объемную скорость в интервале выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>) до применения бронходилататора. Для исследования обратимости обструкции использовали пробу с салбутамолом (400 мкг). Согласно последним рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества абсолютное и относительное изменение (коэффициент бронходилатации) ОФВ<sub>1</sub> позволяют достаточно точно определить обратимость обструкции дыхательных путей. Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции короткодействующего бронходилататора коэффициент бронходилатации составляет более 12% и абсолютный прирост – более 200 мл [11]. С помощью бодиплетизмографии оценивали статические легочные объемы и емкости: функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), процентное соотношение ООЛ/ОЕЛ и бронхиальное сопротивление на вдохе и выдохе.

О состоянии МДП судили по показателям бодиплетизмографии (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ). Критерием дисфункции МДП по данным бодиплетизмографии принято наличие «воздушных ловушек» (увеличение ООЛ более 140% и доли ООЛ в структуре ОЕЛ – более 125% от должных значений) и признаков гиперинфляции (увеличение ФОЕ более 130% от должного) [12].

Полученные данные обрабатывали с использованием прикладной программы Statistica, версия 6.1 для Windows. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и критерия согласия Пирсона  $\chi^2$ . Дескриптивные статистики в тексте и **табл. 1** представлены как  $M \pm SD$  (при нормальном распределении признака, где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение) и  $Me (H_{кв}, B_{кв})$ ; при распределении, не соответствующем нормальному, где  $Me$  – медиана,  $H_{кв}$  – нижний

**Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов****Table 1. Clinical and functional characteristics of the examined patients**

Параметры	Группа контроля (n=27)	Пациенты с БА (n=114)	БА без дисфункции МДП (n=94)	БА с дисфункцией МДП (n=20)
Пол, муж/жен	12/15	44/70	35/59	9/11
Возраст, лет	38,26±10,55	42,17±14,6	41,81±13,57	45,11±19,08
Тест ACQ-5, баллы	–	1,4 (1; 1,4)	1,2 (0,8; 1,4)	1,4 (1,05; 1,5)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,9 (23,8; 25,8)	26 (23; 32)	26 (23; 31,18)	30,5 (23,25; 32,24)
ЖЕЛ, % от должного	108,4 (98,05; 119,7)	107,55 (98,78; 119,2)	110,95 (102,23; 120,9)	93,69 (82,28; 102,4), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001
Емкость вдоха, % от должного	108,9 (93,05; 120,05)	108,8 (94,6; 128,9)	113,2 (100,63; 130,63)	95,3 (88,2; 107,95), <i>p</i> <sub>1</sub> =0,005
ФЖЕЛ, % от должного	107,4 (99,65; 119,5)	107,7 (97,48; 117,48)	110,7 (103; 120,05)	93,35 (80,58; 99,21), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	104,9 (95,05; 111,25)	96,75 (84,8; 108,08), <i>p</i> =0,022	98,95 (91,1; 110,8)	75,55 (65,28; 82,81), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, % от должного	75,98 (72,8; 83,27)	76,96 (69,93; 87,05)	79,03 (71,96; 88,78)	67,89 (56,97; 76,01), <i>p</i> =0,0018, <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	79,39 (74,85; 84,75)	75,77 (70,18; 79,9), <i>p</i> =0,002	76,87 (72,04; 80,45), <i>p</i> =0,012	66,69 (61,63; 74,83), <i>p</i> =0,0014, <i>p</i> <sub>1</sub> =0,024
МОС <sub>75</sub> , % от должного	96,2 (87,2; 108,3)	83,8 (64,08; 105,48), <i>p</i> <0,001	89,5 (72,05; 110,03), <i>p</i> =0,04	47,15 (30,23; 66,23), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001
МОС <sub>50</sub> , % от должного	83,5 (66,7; 108,25)	65,5 (47; 81,9), <i>p</i> =0,022	66,9 (50,43; 84,65), <i>p</i> =0,001	31,55 (23,65; 58,28), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001
МОС <sub>25</sub> , % от должного	50,7 (41,6; 79,15)	44,7 (31,45; 64,1), <i>p</i> =0,023	45,1 (33,73; 64,25), <i>p</i> =0,04	27,3 (16,38; 61,83), <i>p</i> =0,01, <i>p</i> <sub>1</sub> =0,04
СОС <sub>25-75</sub> , % от должного	75,9 (58,95; 92,85)	57,6 (40,6; 75,5), <i>p</i> <0,001	61,1 (45,7; 76,25), <i>p</i> =0,007	26,15 (19,83; 56,3) <i>p</i> <0,001, <i>p</i> <sub>1</sub> =0,002
Сопротивление на вдохе, кПахс/л	0,17 (0,13; 0,2)	0,21 (0,1; 0,29), <i>p</i> <0,001	0,2 (0,14; 0,27)	0,3 (0,18; 0,5), <i>p</i> =0,005, <i>p</i> <sub>1</sub> =0,04
Сопротивление на выдохе, кПахс/л	0,23 (0,15; 0,29)	0,29 (0,2; 0,39), <i>p</i> =0,001	0,28 (0,21; 0,35)	0,44 (0,2; 0,98), <i>p</i> =0,005, <i>p</i> <sub>1</sub> =0,034
ФОЕ, % от должного	106,9 (93,85; 120,65)	104,45 (89,88; 118,6)	99,65 (88,33; 114,78)	129,4 (106,83; 146,38), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001
ООЛ, % от должного	98 (85,2; 114,1)	105,55 (91,4; 130,88)	99,95 (89,85; 112,5)	150,3 (142,28; 175,58), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001
ОЕЛ, % от должного	98 (92,25; 110,1)	105,15 (96,4; 112,75)	104,5 (96,03; 111,3)	109,05 (100,38; 115,25), <i>p</i> =0,03
ООЛ/ОЕЛ, %	91,8 (87,4; 100)	100,2 (85,85; 116,05), <i>p</i> =0,006	97,1 (81,75; 107,53)	139,25 (131,18; 147,35), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001

Примечание: *p* – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; *p*<sub>1</sub> – статистическая значимость различий между группами без дисфункции МДП и с дисфункцией МДП.

квартиль,  $V_{kv}$  – верхний квартиль). Статистически значимое различие между альтернативными количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, в противном случае – с помощью критериев Манна-Уитни, Колмогорова–Смирнова, критерия  $\chi^2$ . Исследование взаимосвязи между парами признаков проводилось с помощью критерия корреляции Спирмена (*r*). Для оценки относительного риска использовался расчет отношения шансов (ОШ) и для оценки значимости ОШ – границы 95% доверительного интервала (ДИ). ОШ рассчитывалось по формуле  $OШ=(ad)/(bc)$ , где *a* и *b* – наличие или отсутствие фактора риска в исследуемой группе соответственно;

*c* и *d* – наличие или отсутствие фактора риска в контрольной группе соответственно. К числу наиболее значимых факторов отнесены информативные признаки со значением ОШ более 1,0 [13].

## Результаты

Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в табл. 1. По данным спирометрии у пациентов с БА частично контролируемого течения легкой степени тяжести в сравнении с контрольной группой статистически значимо снижены показатели бронхиальной проходимости: ОФВ<sub>1</sub> – на 8% (*p*=0,022), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – на 5% (*p*=0,002), МОС<sub>75</sub> – на 13% (*p*<0,001), МОС<sub>50</sub> –

на 21% ( $p=0,002$ ), МОС<sub>25</sub> – на 12% ( $p=0,023$ ) и СОС<sub>25-75</sub> – на 24% ( $p<0,001$ ). По данным бодиплетизмографии у пациентов с легкой БА по сравнению с контролем выявлено статистически значимое увеличение бронхиального сопротивления на вдохе на 24% ( $p=0,05$ ) и на выдохе на 26% ( $p=0,03$ ), что характерно для проксимальной бронхиальной обструкции, а также показателя процентного соотношения ООЛ/ОЕЛ на 9% ( $p=0,006$ ), свидетельствующее о поражении МДП. При этом бронхиальная обструкция имела место только у 30 (26,3%) пациентов.

Среди обследованных пациентов с БА легкой степени тяжести возраст старше 44 лет имели 43% обследованных, женщины составили 70% (табл. 2). Ожирение (ИК $>30$  кг/м<sup>2</sup>) выявлено в 41% случаев. На момент включения в исследование давность БА более 5 лет имели 58% пациентов, отягощенную наследственность по БА отмечали 58% пациентов. Из аллергологического анамнеза преобладание сенсibilизации к бытовым аллергенам отмечали 62% и пылевые аллергены – 63% обследованных. Внелегочные проявления аллергии выявлены у 61%, при этом аллергический ринит отмечал 41%, аллергический конъюнктивит – 8,8%, крапивницу – 11,4% пациентов. Следует отметить, что 55% пациентов имели 3 и более фактора риска.

Дисфункция МДП выявлена у 20 (17,5% случаев) пациентов с легкой БА. Медиана суммарного балла теста АСQ-5 у пациентов с дисфункцией на момент включения составила 1,4 (1,15; 1,5), у пациентов без дисфункции – 1,2 (0,8; 1,4); см. табл. 1.

Анализ основных факторов риска показал отличия в частоте их встречаемости в зависимости от состояния МДП (см. табл. 2). Пациенты с БА, не имеющие дисфункции МДП, чаще указывали на непродолжительный анамнез до 5 лет (55%), отягощенную наследственность по БА (60%), аллергию на бытовые (64%) и пылевые факторы (51%), аллергический ринит (35%). Преимущественно – женщины (63%), при этом в возрасте старше 44 лет – только 39%. Стоит отметить, что у этих пациентов в большинстве (80%) случаев отсутствовали признаки бронхиальной обструкции.

У пациентов с БА и дисфункцией МДП (см. табл. 2) наиболее существенными оказались такие факторы, как ожирение (55% случаев), давность заболевания БА более 5 лет (80% случаев), отягощенная наследственность по БА (80% случаев), аллергия бытовая и пылевая (по 75% случаев), аллергический ринит встречался у 70% пациентов. Бронхиальная обструкция в этой группе выявлена лишь в 55% случаев, в то время как в 45% случаев бронхиальная проходимость оставалась в пределах нормы.

Проведена оценка значимости различий исхода (развитие дисфункции МДП) в зависимости от воздействия фактора риска по критерию  $\chi^2$  между группами пациентов с дисфункцией МДП и без нее. Статистически значимыми явились давность заболевания более 5 лет ( $\chi^2_1=8,231$  при  $p=0,005$ ), наличие внелегочных проявлений аллергии по типу аллергического ринита ( $\chi^2_1=8,287$ , при  $p=0,004$ ) и крапивницы ( $\chi^2_1=4,438$ , при  $p=0,036$ ), наличие бронхиальной обструкции ( $\chi^2_1=10,292$ , при  $p=0,002$ ).

В корреляционном анализе учитывались как критериальные показатели дисфункции МДП (ООЛ, ФОВ, ООЛ/ОЕЛ), так и показатели, отражающие бронхиальную проходимость и, по данным литературы, косвенно свидетельствующие о состоянии МДП (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, СОС<sub>25-75</sub>) [14]. Установленные ассоциативные связи между показателями спирометрии, бодиплетизмографии и факторами риска представлены в табл. 3. На уровне ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> в равной степени оказывает влияние давность анамнеза БА, в то время как

**Таблица 2.** Распределение факторов риска у пациентов с БА

**Table 2.** Distribution of risk factors in patients with bronchial asthma (BA)

Параметры	Пациенты с БА (n=114)	БА без дисфункции МДП (n=94)	БА с дисфункцией МДП (n=20)
Возраст $\geq 44$ лет, абс. (%)	49 (43)	37 (39)	8 (40)
ИК, кг/м <sup>2</sup>	26 (23; 32)	26 (23; 31,18)	30,5 (23,25; 32,24)
ИК $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	41 (36)	30 (32)	11 (55)
Пол, абс. (%):			
а) муж.	44 (39)	35 (37)	9 (45)
б) жен.	70 (61)	59 (63)	11 (55)
Давность заболевания БА, абс. (%):			
а) 1–5 лет	56 (49)	52 (55)	4 (20)
б) более 5 лет	58 (51)	42 (45)	16 (80), ( $\chi^2_1=8,251$ , $p=0,005$ )
Курение, абс. (%)	24 (21)	20 (21)	4 (20)
Индекс курящего человека (пачко-лет)	4,0 (2,58; 6,13)	4,02 (3,03; 5,64)	4,6 (3,63; 6,15)
Наследственность, абс. (%):			
а) не отягощена	39 (34)	38 (40)	4 (20)
б) отягощена по БА	76 (66)		16 (80)
Вид аллергии, абс. (%):			
а) бытовая	75 (66)	60 (64)	15 (75)
б) пылевая	63 (55)		15 (75)
в) пищевая	25 (22)	18 (19)	7 (35)
Внелегочная аллергия, абс. (%):			
а) аллергический ринит	47 (41)	33 (35)	14 (70), ( $\chi^2_1=8,287$ , $p=0,004$ )
б) аллергический конъюнктивит	10 (8,8)	7 (7)	3 (15)
в) крапивница	13 (11,4)	8 (9)	5 (25), ( $\chi^2_1=4,438$ , $p=0,036$ )
Бронхиальная обструкция, абс. (%):			
а) нет	84 (74)	75 (80)	9 (45)
б) есть	30 (26)	19 (20)	11 (55), ( $\chi^2_1=10,272$ , $p=0,002$ )

Примечание. Критерий  $\chi^2_1$  – критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска между группами больных БА с дисфункцией МДП и без дисфункции.

показатель СОС<sub>25-75</sub> имеет прямую корреляционную зависимость с такими факторами риска, как наследственность, давность БА, курение, стаж курения, сенсibilизация к внешним факторам (преимущественно бытовая и пищевая

**Таблица 3. Взаимосвязи между основными показателями дисфункции МДП (%) и факторами риска у пациентов с БА (корреляция Спирмена,  $r$ )****Table 3. Relationships between the main indicators of small airway dysfunction and risk factors in patients with BA (Spearman correlation,  $r$ )**

	ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	СОС <sub>25-75</sub>	ФОЕ	ООЛ	ОЕЛ	ООЛ/ОЕЛ
ИК			-0,43, $p < 0,001$	-0,22, $p = 0,020$			
Возраст					0,27, $p = 0,003$	0,29, $p = 0,002$	0,20, $p = 0,030$
Пол						0,22, $p = 0,020$	
Тест АСQ-5				0,27, $p = 0,004$			
Наследственность			-0,25 $p = 0,009$		0,23, $p = 0,015$		0,21, $p = 0,028$
Давность БА	- 0,23, $p = 0,013$	-0,23, $p = 0,013$	-0,30, $p = 0,001$				0,20, $p = 0,031$
Курение			-0,20, $p = 0,034$				
Стаж курения			-0,22, $p = 0,024$				
Аллергия бытовая и пищевая			0,21, $p = 0,025$				
Внелегочные проявления аллергии (аллергический ринит)					0,24, $p = 0,011$		0,24, $p = 0,010$

*Примечание.* Приведены только статистически значимые корреляционные связи между показателями при  $p < 0,05$ .

**Таблица 4. Факторы риска развития дисфункции МДП при БА (показатели ОШ и их 95% ДИ)****Table 4. Risk factors for small airway dysfunction in BA (odds ratios and their 95% confidence intervals)**

Факторы риска	Показатель ОШ	ДИ 95%
Давность заболевания более 5 лет	4,952	1,539–15,936
Аллергический ринит	4,313	1,515–12,276
Крапивница	3,583	1,032–12,441
Бронхиальная обструкция	4,825	1,749–13,308

*Примечание.* Приведены только статистически значимые связи между факторами и исходом (ДИ не менее 1).

аллергия). Установлены ассоциативные связи между показателем ФОЕ и ИК, тестом АСQ-5. Выявлена прямая связь между параметрами ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и возрастом, полом, наследственностью, внелегочными проявлениями аллергии (преимущественно аллергический ринит). Кроме того, уровень ООЛ/ОЕЛ имеет прямую корреляционную зависимость с давностью анамнеза БА, а показатель ОЕЛ имеет прямую корреляцию с возрастом и полом. Выявлена также прямая ассоциативная связь между уровнем контроля БА (тест АСQ-5) и ФОЕ.

Для выявления среди основных факторов риска развития БА наиболее негативно влиявших на развитие дисфункции МДП у пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения рассчитывали ОШ (табл. 4). Выделены значения ОШ статистически значимые, при которых ДИ 95% не включает 1, значения его

нижней и верхней границ больше 1. Это значение ОШ для таких факторов, как давность заболевания (ОШ 4,952), наличие бронхиальной обструкции (ОШ 4,825), наличие у пациентов аллергического ринита (ОШ 4,313) и крапивницы (ОШ 3,583).

### Обсуждение

В настоящее время предикторы развития дисфункции МДП до конца не ясны. Следует отметить, что на современном этапе отсутствуют универсальные методы оценки периферических дыхательных путей и дистальных отделов легких в целом при БА. В настоящем исследовании дисфункцию МДП диагностировали по данным бодиплетизмографии (увеличение ООЛ более 140%, ООЛ/ОЕЛ более 125%, ФОЕ более 120% от должных значений). Показатели распространенности дисфункции МДП в зависимости от используемого метода и критериев существенно варьируют. Методом бодиплетизмографии дисфункция МДП при БА диагностируется, по данным литературы, от 20 до 64% случаев [15]. Среди обследованных больных БА легкой степени тяжести дисфункция МДП имела место в 17,5% случаев. Ряд авторов выделяют фенотип «БА с поражением МДП», к которому относят больных с нормальными показателями ОФВ<sub>1</sub>, дисфункцией МДП и худшим контролем БА [16]. У обследованных больных БА с дисфункцией МДП снижение ОФВ<sub>1</sub> до 75,55% от должного указывало на легкую степень обструкции (см. табл. 1). Однако признаки бронхиальной обструкции выявлены лишь у 1/2 (55%) пациентов, в то время как в 45% случаев бронхиальная проходимость у больных легкой БА с дисфункцией МДП не нарушена (см. табл. 2). Это согласуется с литературными данными [17].

Для установления основных факторов, влияющих на развитие дисфункции МДП, кроме критерияльных признаков дисфункции (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ) анализировались

также показатели спирометрии, позволяющие косвенно судить о состоянии МДП. Достаточно убедительным индикатором наличия «воздушных ловушек» у больных БА является изменение показателя ФЖЕЛ, который коррелирует с показателем ООЛ/ОЕЛ, и уменьшение ФЖЕЛ некоторыми авторами рассматривается как показатель «воздушных ловушек» [14, 18]. Показатель  $SOC_{25-75}$ , отражающий обструкцию бронхов, часто рекомендуют применять в качестве индикатора обструкции МДП [19]. В проведенном исследовании у пациентов с частично контролируемой БА легкой степени показатель ФЖЕЛ находился в отрицательной корреляционной зависимости от давности заболевания. Наибольшее количество ассоциативных связей с факторами риска имел показатель  $SOC_{25-75}$ , косвенно указывающий на наличие дисфункции МДП. У пациентов с БА легкой степени тяжести  $SOC_{25-75}$  зависела от таких факторов риска, как отягощенная наследственность, давность заболевания БА, курение и стаж курения, сенсibilизация (бытовая и пищевая аллергия), индекс массы тела. Полученные данные согласуются с данными литературы, продемонстрировавшими факторы, влияющие на достижение контролируемого течения БА [20].

Некоторые отличия имел спектр факторов, коррелирующих с показателями бодиплетизмографии, непосредственно указывающих на наличие дисфункции МДП при БА. Так, ФОЕ отрицательно коррелировала только с ИК (-0,22;  $p=0,020$ ). Поскольку у обследованных пациентов ИК составлял 26 (23; 32) кг/м<sup>2</sup>, выявленная зависимость указывает, что легочная гиперинфляция развивается уже при избыточной массе тела и ожирении 1-й степени. В литературе имеются сведения, что снижение уровня ФОЕ обнаруживается даже при незначительном увеличении массы тела, что может быть связано с изменением баланса давления из-за скопления жировой ткани вокруг грудной клетки и брюшной полости [21]. Среди показателей-индикаторов «воздушных ловушек» наибольшую диагностическую значимость имеет изменение структуры легочных объемов (ООЛ/ОЕЛ) [12, 22]. Для показателя ООЛ/ОЕЛ характерным явились прямые корреляционные зависимости с возрастом пациента, отягощенной наследственностью и давностью анамнеза по БА, аллергией на внешние агенты.

Среди основные факторы риска БА выделены наиболее негативно влияющие на развитие дисфункции МДП у пациентов. Для этого проведен расчет ОШ, который позволяет сравнить группы, исследуемые по частоте выявления определенного фактора, и показывает, во сколько раз вероятность определенного исхода больше в одной группе по сравнению с другой [20]. Показано, что отягощенная наследственность, пол, возраст, курение, сенсibilизация к бытовым и пищевым аллергенам, несмотря на то, что относятся к основным факторам риска развития и прогрессирования БА, не оказывают достоверного влияния на развитие дисфункции МДП. Об этом свидетельствовало отсутствие статистически значимой связи между факторами и исходом (ДИ<1). С использованием такого подхода впервые показано, что давность заболевания БА более 5 лет, диагностированные у пациентов признаки бронхиальной обструкции увеличивают риск развития дисфункции МДП в 4,95 и 4,83 раза соответственно. Наличие внелегочных аллергических заболеваний в сочетании с БА легкой степени тяжести значительно увеличивает риск развития дисфункции МДП, а именно аллергического ринита – в 4,31 раза, крапивницы – в 3,58 раза.

## Заключение

Дисфункция МДП является частым, но не облигатным нарушением функции внешнего дыхания у больных БА легкой степени. У пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения дисфункция МДП методом бодиплетизмографии выявляется в 17,5% случаев. Среди основных факторов риска БА наиболее негативно влияющими на формирование дисфункции МДП у пациентов с БА являются давность заболевания БА более 5 лет, наличие у пациентов внелегочных аллергических заболеваний (аллергического ринита и крапивницы). Вероятность развития дисфункции МДП при легкой БА увеличивается почти в 5 раз при наличии бронхиальной обструкции.

Установление предикторов дисфункции МДП на ранних стадиях заболевания дает возможность прогнозировать риск ее возникновения и выработать персонализированную тактику лечения для улучшения контроля над заболеванием.

**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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, протокол №3/2022 от 28.03.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Ethical Committee at the Vladivostok branch of the Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok, Russia No.3/2022, 28.03.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**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.

## Список сокращений

БА – бронхиальная астма  
 ДИ – доверительный интервал  
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
 ИК – индекс Кетле  
 МДП – малые дыхательные пути  
 МОС<sub>25</sub> – максимальная объемная скорость после выдоха 25% форсированной жизненной емкости легких  
 МОС<sub>50</sub> – максимальная объемная скорость после выдоха 50% форсированной жизненной емкости легких  
 МОС<sub>75</sub> – максимальная объемная скорость после выдоха 75% форсированной жизненной емкости легких

ОЕЛ – общая емкость легких  
 ООЛ – остаточный объем легких  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ОШ – отношение шансов  
 СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость в интервале выдоха от 25 до 75% форсированной жизненной емкости легких  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ФОЕ – функциональная остаточная емкость  
 АСQ-5 – Asthma Control Questionnaire (Анкета контроля астмы)

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the recognise asthma and link to symptoms and experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14009. DOI:10.1038/npcrm.2014.9
- Van Schayck OC. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Prim Care Respir J.* 2013; 22(2):239-43. DOI:10.4104/pcrj.2013.00052/
- Моисеев С.В. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме. *Клин. фармакология и терапия.* 2012;21(5):5-10 [Moiseev SV. Small airways in bronchial asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;21(5):5-10 (in Russian)].
- Ненасьева Н.М. Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2010;4:27-33 [Nenasheva NM. The role of small airways in bronchial asthma. *Atmosphere. Pulmonologia i allergologia.* 2010;4:27-33 (in Russian)].
- Singhania A, Rupani H, Jayasekera N, et al. Altered epithelial gene expression in peripheral airways of severe asthma. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0168680. DOI:10.1371/journal.pone.0168680
- Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г. Возможности оптимизации контроля бронхиальной астмы: малые дыхательные пути и экстрамелкодисперсные формы ингаляционных препаратов. *Фарматека.* 2018;8:49-57 [Sinopalnikov AI, Belotserkovskaya YuG, Romanovsky AG. Potentials for the optimizing the control of bronchial asthma: small airways and extra-fine-dispersed forms of inhalers. *Farmateka.* 2018;8:49-57 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2018.8.49-57
- Лещенко И.В., Баранова И.И. Бронхиальная астма: простые решения сложных вопросов. *Мед. совет.* 2019;6:52-7 [Leshchenko IV, Baranova II. Bronchial asthma: simple solutions of complex issues. *Meditsinskiy sovet.* 2019;6:52-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-6-52-57
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *Согласованные рекомендации РААКИ и РРО.* 2019. Режим доступа: [https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_BA\\_2019.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_BA_2019.pdf). Ссылка активна на 16.06.2020 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Agreed Recommendations of RAAC and RRS. 2019. Available at: [https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_BA\\_2019.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_BA_2019.pdf). Accessed: 16.06.2020 (in Russian)].
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Date last updated, 2019. Available at: <https://ginasthma.org/>. Accessed: 06.07.2021.
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. GOAL Committee. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006;100(4):616-21. DOI:10.1016/j.rmed.2005.08.012
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68. DOI:10.1183/09031936.05.00035205
- Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2013;2:38-41 [Savushkina OI, Cherniak AV. The clinical application of bodyplethysmography. *Atmosphere. Pulmonologia i allergologia.* 2013;2:38-41 (in Russian)].
- Bland JM, Altman DG. Statistics Notes: The odds ratio. *BMJ.* 2000;320:1468.
- Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, et al. Severe asthma: Lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):356-62. DOI:10.1164/rccm.201107-1317PP
- Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма. *Практ. пульмонология.* 2019;1:6-14 [Aisanov ZR, Kalmanova EN. The lesion of small airways in patients with asthma: new data, new paradigm. *Practical Pulmonology.* 2019;1:6-14 (in Russian)].
- Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы. *Мед. совет.* 2017;18:56-60 [Fassakhov RS. Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclosonide in therapy of bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet.* 2017;18:56-60 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-18-56-60
- Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):497-506. DOI:10.1016/S2213-2600(14)70103-1
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2013;2:15-26 [Avdeev SN, Aisanov ZR, Arkhipov VV, et al. Agreed recommendations on the rationale for the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of the small respiratory tract. *Atmosphere. Pulmonologia i allergologia.* 2013;2:15-26 (in Russian)].
- Yuan H, Liu X, Li L, et al. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:41. DOI:10.1186/s13223-019-0354-1
- Собко Е.А. Факторы риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у жителей Красноярского края. *Вестн. новых мед. технологий.* 2013;1:27 [Sobko EA. Risk factors for the development of an uncontrolled course of bronchial asthma in residents of the Krasnoyarsk Territory. *Journal of New Medical Technologies.* 2013;1:27 (in Russian)].
- Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(1):206-11. DOI:10.1152/jappphysiol.00694.2009
- Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol (1985).* 2008;104(2):394-403. DOI:10.1152/jappphysiol.00329.2007

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2020



OMNIDOCTOR.RU

# Опыт применения тройной фиксированной комбинации в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких

Е.В. Болотова<sup>1</sup>, А.В. Дудникова<sup>✉1</sup>, Л.В. Шульженко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценка эффективности фиксированной тройной комбинации вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фуруат в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с частыми обострениями.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 46 больных ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени (GOLD 3–4) с частыми обострениями. Все пациенты были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 22 больных ХОБЛ, имеющих содержание эозинофилов в периферической крови  $\geq 300$  клеток/мкл, во 2-ю – 24 больных ХОБЛ, не имеющих признаков эозинофильного воспаления в периферической крови. Пациентам 1-й группы была рекомендована терапия фиксированной тройной комбинацией вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фуруат в дозе 22/55/92 мкг 1 раз в сутки; пациенты 2-й группы получали вилантерол+умеклидиния бромид в дозе 22/55 мкг 1 раз в сутки. Длительность наблюдения составила 12 мес.

**Результаты.** Через 12 мес лечения фиксированной тройной комбинацией вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фуруат отмечено статистически значимое снижение эозинофилии периферической крови у больных ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией периферической крови ( $p=0,001$ ), а также зафиксировано снижение одышки по шкале mMRS ( $p=0,001$ ) и частоты обострений у больных ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией ( $p=0,001$ ).

**Заключение.** Применение фиксированной комбинации вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фуруат в течение 12 мес позволило уменьшить влияние заболевания, улучшить показатели функции внешнего дыхания и качество жизни у больных ХОБЛ с эозинофилией.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофилия, частота обострений, тройная фиксированная комбинация, вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фуруат

**Для цитирования:** Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В. Опыт применения тройной фиксированной комбинации в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2022;94(3):396–400. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201406

ORIGINAL ARTICLE

## Experience of using a triple fixed combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Elena V. Bolotova<sup>1</sup>, Anna V. Dudnikova<sup>✉1</sup>, Larisa V. Shulzhenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

<sup>2</sup>Ochapovsky Regional Clinical Hospital No.1, Krasnodar, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the effectiveness of a fixed triple combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with frequent exacerbations.

**Materials and methods.** The study included 46 patients with severe and extremely severe COPD (GOLD 3–4) with frequent exacerbations. All patients were divided into 2 groups. The 1st group included 22 COPD patients with a content of eosinophils in the peripheral blood of  $\geq 300$  cells/ml, the 2nd group included 24 COPD patients with no signs of eosinophilic inflammation in the peripheral blood. Group 1 patients were recommended therapy with a fixed triple combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate at a dose of 22/55/92 mcg 1 time per day, group 2 patients received vilanterol+umeclidinium bromide at a dose of 22/55 mcg 1 time per day. The duration of follow-up was 12 months.

**Results.** After 12 months of treatment with a fixed triple combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate, a statistically significant decrease in peripheral blood eosinophilia was noted in patients with COPD with frequent exacerbations and peripheral blood eosinophilia ( $p=0.001$ ), as well as a decrease in shortness of breath on the MMRs scale ( $p=0.001$ ) and the frequency of exacerbations in patients with COPD with frequent exacerbations and eosinophilia ( $p=0.001$ ).

**Conclusion.** The use of a fixed combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate for 12 months allowed to reduce the impact of the disease, improve respiratory function and quality of life in COPD patients with eosinophilia.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, eosinophilia, frequency of exacerbations, triple fixed combination, vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate

**For citation:** Bolotova EV, Dudnikova AV, Shulzhenko LV. Experience of using a triple fixed combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):396–400. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201406

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Дудникова Анна Валерьевна** – канд. мед. наук, врач-терапевт консультативно-диагностического отделения ФГБОУ ВО КубГМУ. Тел.: +7(918)67-33-223; e-mail: avdudnikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2601-7831

**Болотова Елена Валентиновна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0001-6257-354X

**Шульженко Лариса Владимировна** – д-р мед. наук, зав. каф. пульмонологии фак-та повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ; зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского». ORCID: 0000-0002-2110-0970

✉ **Anna V. Dudnikova.** E-mail: avdudnikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2601-7831

**Elena V. Bolotova.** ORCID: 0000-0001-6257-354X

**Larisa V. Shulzhenko.** ORCID: 0000-0002-2110-0970

## Введение

На сегодняшний день в России, по официальным данным, зарегистрировано около 2,4 млн больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), однако реальная распространенность данного заболевания, по мнению специалистов, может в 4–5 раз превышать этот показатель [1]. Известно, что период обострения ХОБЛ ассоциирован с ухудшением качества жизни, снижением функции легких, повышением частоты госпитализации и смертности у больных ХОБЛ [1, 2]. В связи с этим значительный интерес исследователей в настоящее время направлен на изучение особенностей воспаления дыхательных путей при ХОБЛ [2, 3]. Это обусловлено поиском новых терапевтических мишеней, воздействующих на воспаление дыхательных путей и тем самым снижающих частоту обострений. Согласно данным исследований последних лет эозинофилия выявляется у 20–40% больных ХОБЛ [3, 4]. В когортном исследовании SPIROMICS (SubPopulations and Intermediate Outcome Measurements In COPD Study) установлено, что эозинофилия мокроты при стабильном состоянии связана с более тяжелым течением ХОБЛ и высокой частотой обострений [5]. Существует предположение, что пациенты с ХОБЛ и эозинофилией могут представлять собой особый фенотип, который лучше отвечает на терапию как ингаляционными, так и системными кортикостероидами [3–5]. Таким образом, эозинофильное воспаление может быть потенциальной терапевтической мишенью при ХОБЛ [2–4]. По данным ряда исследований, лечение, направленное на нормализацию эозинофилии, уменьшало число госпитализаций [5, 6]. Вместе с тем, согласно современным данным, немаловажную роль в снижении количества обострений играет частота приема ингаляционных препаратов. Показано, что меньшая кратность приема препаратов снижает частоту обострений у больных ХОБЛ и улучшает качество жизни [7, 8].

**Цель исследования** – оценка эффективности фиксированной тройной комбинации вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фураат (ВИ/УМЕК/ФФ) в лечении больных ХОБЛ с частыми обострениями.

## Материалы и методы

В исследование включены 46 больных ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени (GOLD 3–4) с частыми обострениями, проходивших обследование и лечение на амбулаторно-поликлиническом приеме. Средний возраст больных составил  $65,9 \pm 10,8$  года, длительность болезни –  $13,8 \pm 3,1$  года, частота обострений за последний год –  $3,4 \pm 0,7$ . Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2015 г.) с учетом числа обострений в год, тяжести одышки по модифицированной шкале MRC (mMRC), качества жизни по шкале респираторного вопросника госпиталя Св. Георгия (SGRQ) для больных ХОБЛ, оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT), оценки вентиляционной функции (спирограф EasyOnePro, Ultrasound Spirometry Lab, Швейцария) [9].

Все пациенты были распределены в 2 группы: в 1-ю группу вошли 22 больных ХОБЛ, имеющих содержание эозинофилов в периферической крови  $\geq 300$  клеток/мкл (концентрация эозинофилов в крови  $>4\%$ ). Во 2-ю группу вошли 24 больных ХОБЛ, не имеющих признаков эозинофильного воспаления в периферической крови. Пациентам 1-й группы была рекомендована терапия фиксированной тройной комбинацией ВИ/УМЕК/ФФ – длительно действующего  $\beta_2$ -агониста (ДДБА), длительно действующего антагониста холинэргических рецепторов (ДДАХ) и ингаляци-

онного глюкокортикостероида (ИГКС) в одном ингаляторе, с кратностью применения ежедневно 1 раз в сутки в зарегистрированной дозе 22/55/92 мкг. Пациенты 2-й группы получали терапию ингаляционным препаратом ВИ+УМЕК в фиксированной дозе 22/55 мкг 1 раз в сутки. Длительность наблюдения составила 12 мес; данные получены непосредственно от больных и/или из выписных эпикризов. За время исследования фиксировались следующие конечные точки: госпитализация в связи с обострением ХОБЛ, прогрессирование ХОБЛ [снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)], количество баллов по шкале CAT и респираторному опроснику SGRQ.

Критерии невключения в исследование: наличие бронхиальной астмы, онкологических заболеваний, дефицит  $\alpha 1$ -антитрипсина, любые хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, состояние после резекции легких, острые инфекционные заболевания, системные заболевания соединительной ткани.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты были информированы о предстоящем исследовании, выразили свое согласие на участие в исследовании, подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КубГМУ» (протокол №78 от 24.05.2019). До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакета статистической программы Statistica 7.0 for Windows. Оценку значимости различий двух средних величин при нормальном распределении осуществляли с помощью *t*-критерия Стьюдента, при отклонении от нормального использовали критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использован критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

## Результаты

Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. При первом обследовании больных величина ОФВ<sub>1</sub> варьировала от 36,7 до 46,2% должных показателей. При проведении бронходилатационного теста наблюдался незначительный прирост ОФВ<sub>1</sub> – менее 12%. Среднее количество выкуриваемых сигарет в сутки составило  $21,3 \pm 9,4$ , средняя длительность курения составила  $44,8 \pm 10,9$  года. Индекс курящего человека колебался от 19 до 37 пачко-год и составил в среднем  $33,3 \pm 7,1$  пачко-года. Всего 6 (13%) пациентов никогда не курили, однако в анамнезе у них были указания на воздействие профессиональных факторов риска развития ХОБЛ. При анализе пульсоксиметрических показателей у пациентов с ХОБЛ средний показатель сатурации составил  $94,6 \pm 7,2\%$ . В начале исследования между группами имелись достоверные различия по содержанию эозинофилов периферической крови и частоте обострений ( $p < 0,001$ ).

При использовании специализированного респираторного опросника SGRQ выявлено снижение качества жизни у всех пациентов, включенных в исследование. У 6 (13%) из 46 пациентов общая оценка SGRQ составила от 8 до 16%, у остальных 40 (73,9%) больных ХОБЛ общая оценка SGRQ составила более 16%. При межгрупповом анализе обнаружено, что у пациентов 1-й группы исходно прева-

**Таблица 1.** Исходная клинико-функциональная характеристика пациентов с ХОБЛ ( $n=46$ )**Table 1.** Initial clinical and functional characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ( $n=46$ )

	1-я группа, $n=22$ (эозинофи- лия крови $\geq 300$ клеток/ мкл)	2-я группа, $n=24$ (эозинофи- лия крови $< 300$ клеток/ мкл)
Содержание эозинофилов периферической крови, клеток/мкл	331,4 $\pm$ 23,5*	98,4 $\pm$ 12,3
Длительность ХОБЛ, лет	13,2 $\pm$ 3,2	14,1 $\pm$ 2,6
Частота обострений за последние 12 мес	4,3 $\pm$ 0,06*	2,3 $\pm$ 0,04
ИКЧ, пачко-год	34,4 $\pm$ 3,2	36,7 $\pm$ 4,8
Статус курения:		
активные ежедневные курильщики, абс./%	12/54,5	13/54,2
активные нерегулярные курильщики, абс./%	8/36,4	7/29,2
некурящие, абс./%	2/9,1	4/16,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,2 $\pm$ 3,9	27,5 $\pm$ 3,4
САТ-тест, баллы:	33,4 $\pm$ 4,8	30,3 $\pm$ 4,9
умеренное влияние (11–20 баллов), абс./%	0/0	0/0
выраженное влияние (21–30 баллов) абс./%	8/36,4	11/45,8
серьезное влияние (31–40 баллов), абс./%	14/63,6	13/54,7
mMRS, баллы	3,9 $\pm$ 0,89	4,6 $\pm$ 0,7
Показатели анкеты SGRQ в баллах		
Симптомы, %	29,7 $\pm$ 4,4	21,9 $\pm$ 4,6
Активность, %	28,1 $\pm$ 4,3	28,3 $\pm$ 2,1
Влияние, %	17,2 $\pm$ 4,2	25,8 $\pm$ 6,3
Общая оценка, %	24,4 $\pm$ 3,1	23,5 $\pm$ 5,8
ОФВ <sub>1</sub> , %	36,5 $\pm$ 2,9	38,6 $\pm$ 4,7
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	48,2 $\pm$ 5,1	49,7 $\pm$ 5,2
SpO <sub>2</sub> , %	94,5 $\pm$ 3,1	96,2 $\pm$ 2,7

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: \* достоверность различий между 1 и 2-й группами ( $p < 0,05$ ); ИКЧ – индекс курящего человека, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ИМТ – индекс массы тела, SpO<sub>2</sub> – уровень насыщения крови кислородом.

лировали «симптомы», тогда как «влияние» заболевания, напротив, было выше во 2-й группе, однако статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Результаты САТ-теста больных ХОБЛ за исследуемый период показали, что исходно пациентов с умеренным влиянием ХОБЛ (11–20 баллов САТ) не выявлено. Выраженное влияние (21–30 баллов САТ) обнаружено у 19 (41,3%) больных ХОБЛ, серьезное влияние ХОБЛ на качество жизни (31–40 баллов САТ) определено у 27 (58,7%) больных. При межгрупповом анализе статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 2.** Клинико-функциональная характеристика пациентов с ХОБЛ через 12 мес ( $n=46$ )**Table 2.** Clinical and functional characteristics of patients with COPD after 12 months ( $n=46$ )

	1-я группа, $n=22$ (эозинофилия крови $\geq 300$ клеток/ мкл)	2-я группа, $n=24$ (эозинофилия крови $< 300$ клеток/ мкл)
Содержание эозинофилов периферической крови, $< 300$ клеток/мкл	131,2 $\pm$ 13,1*	86,2 $\pm$ 11,9
Частота обострений за прошедший год	2,1 $\pm$ 0,05	1,7 $\pm$ 0,06
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,2 $\pm$ 4,1	26,4 $\pm$ 3,1
mMRS, баллы	1,9 $\pm$ 0,09	2,2 $\pm$ 0,07
Показатели анкеты SGRQ:		
симптомы	18,6 $\pm$ 2,4	19,7 $\pm$ 3,2
активность	14,3 $\pm$ 2,2	18,2 $\pm$ 2,3
влияние	11,3 $\pm$ 3,2	12,1 $\pm$ 4,3
общая оценка	14,3 $\pm$ 2,2	15,4 $\pm$ 2,9
ОФВ <sub>1</sub> , %	37,5 $\pm$ 2,8	39,6 $\pm$ 4,6
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	51,1 $\pm$ 5,1	49,9 $\pm$ 4,2
SpO <sub>2</sub> , %	96,6 $\pm$ 4,1	96,2 $\pm$ 2,9

При повторном обследовании через 12 мес (табл. 2) выявлено снижение числа пациентов с выраженным и серьезным влиянием ХОБЛ как в 1-й, так и во 2-й группах, однако разница между исходным и полученным результатами оказалась недостоверна. При этом статистически значимо возросло количество пациентов с умеренным влиянием ХОБЛ в обеих группах (0% vs 3%;  $p=0,001$ ,  $\chi^2=4,56$  и 0% vs 3%;  $\chi^2=4,89$ ;  $p=0,001$ ).

Обращает на себя внимание статистически значимое снижение частоты обострений по сравнению с исходными данными ( $p=0,002$ ) в 1-й группе. Среднее число обострений во 2-й группе также несколько уменьшилось, но не достигло статистически значимых различий ( $p=0,06$ ). Кроме того, обнаружено увеличение показателей функции внешнего дыхания, не достигающее статистически значимых величин по сравнению с исходными данными ( $p=0,055$ ). Вместе с тем в 1-й группе выявлено достоверное снижение содержания эозинофилов периферической крови (131,2 $\pm$ 13,1 vs 331,4 $\pm$ 23,5 на фоне применения фиксированной тройной комбинации ВИ/УМЕК/ФФ). За весь период наблюдения случаев смерти пациентов от всех причин не зарегистрировано.

Проведен анализ динамики баллов опросника SGRQ на фоне проводимого лечения (рис. 1).

По сравнению с исходными данными все пациенты, включенные в исследование, продемонстрировали улучшение всех компонентов анкеты SGRQ. Выявлено статистически значимое увеличение числа пациентов с общим показателем по данной анкете от 8–16% (13% vs 30,4%;  $\chi^2=4,089$ ;  $p=0,44$ ). Выявлена прямая положительная корреляционная взаимосвязь между величиной ОФВ<sub>1</sub> и частотой обострений ХОБЛ ( $r=0,349$ ;  $p=0,001$ ) и обратная корреляционная взаимосвязь между баллами SGRQ и частотой обострений ХОБЛ ( $r=-0,369$ ;  $p=0,001$ ).

Прогрессирования ХОБЛ в виде снижения ОФВ<sub>1</sub> за 12 мес наблюдения за больными, включенными в иссле-

дование, не выявлено, напротив, зафиксировано некоторое увеличение данного показателя по сравнению с исходным, однако разница оказалась не достоверной ( $p=0,07$ ). Снижения индекса массы тела у больных ХОБЛ как показателя нутритивного статуса в анализируемых группах за указанный период не обнаружено. Количество баллов по шкале mMRS оказалось меньше к 12-му месяцу наблюдения, разница оказалась статистически значимой ( $p=0,001$ ).

## Обсуждение

Достоверно более высокая частота обострений у больных ХОБЛ с эозинофилией, полученная в нашей работе, согласуется с данными современных исследований. Так, в работах S. Cheng и соавт. частота тяжелых обострений у пациентов с исходным уровнем эозинофилии крови  $\geq 3\%$  выше, чем у пациентов с более низким уровнем эозинофилии [10]. В результатах исследования M. Kerkhof и соавт. эозинофилия периферической крови  $\geq 500$  клеток/мкл определена как независимый предиктор развития обострений ХОБЛ [11]. S. Vedel-Krogh и соавт. в исследовании, включившем 203 пациента с ХОБЛ, продемонстрировали, что повышение уровня эозинофилов крови  $>4\%$  и наличие в анамнезе как минимум 1 обострения в год ассоциировалось с увеличением риска развития тяжелых обострений в 3,21 раза, а увеличение содержания эозинофилов в крови  $>2\%$  – с его увеличением в 1,85 раза [12]. Вместе с тем по результатам исследования ECLIPSE, в котором 90% пациентов получали ИГКС, достоверной разницы между пациентами с частыми и редкими обострениями по концентрации эозинофилов не обнаружено [13]. Аналогичные результаты получены нами через 12 мес после начала исследования, что свидетельствует об эффективности применения ИГКС у больных ХОБЛ с эозинофилией. Результаты нашей работы также показали, что число обострений в обеих группах стало сопоставимым к концу исследования и статистически значимо снизилось в 1-й группе наряду с достоверным снижением эозинофилии.

Кроме снижения частоты обострений в обеих группах и уровня эозинофилии в 1-й группе на фоне проводимого лечения нами отмечено улучшение функционального состояния легких в виде повышения ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах. По данным современных авторов, наличие у пациентов с ХОБЛ эозинофилии крови  $>260$  клеток/мкл в 3,5 раза увеличивало вероятность увеличения ОФВ<sub>1</sub> после 3-месячного курса терапии ИГКС/ДДБА [14]. В работе N. Barnes пациенты с эозинофилией крови  $\geq 2\%$ , получавшие флутиказона пропионат, характеризовались достоверно меньшей скоростью снижения легочной функции по сравнению с группой плацебо ( $p=0,003$ ), в группе без эозинофилии достоверных отличий не получено [15].

Рекомендации GOLD 2021 указывают на преимущества комбинированных препаратов в отношении улучшения функции легких и состояния здоровья больных ХОБЛ наряду со снижением числа обострений [16, 17]. Исследования демонстрируют, что двойная комбинация ДДБА и ДДАХ оказывает действие на 2 основных механизма регуляции тонуса гладких мышц дыхательных путей, поэтому комбинированная терапия может не только оказывать аддитивное действие, но и обеспечивать синергизм эффектов 2 препаратов [16–18]. Вместе с тем пациентам с эозинофилией периферической крови, представленным в нашем исследовании в 1-й группе, согласно рекомендациям GOLD 2021 показано применение ИГКС [2]. В нашей работе использование трехкомпонентной комбинации ВИ/УМЕК/ФФ продемонстрировало статистически значимое уменьшение эозинофилии периферической крови и частоты обострений у данной группы пациентов.

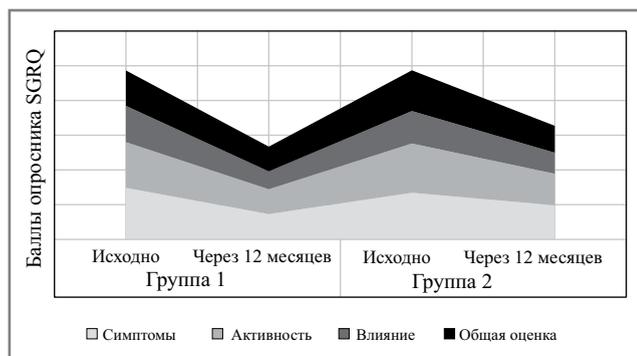


Рис. 1. Динамика баллов опросника SGRQ на фоне проводимого лечения ( $n=46$ ).

Fig. 1. Dynamics of scores of the SGRQ questionnaire against the background of ongoing treatment ( $n=46$ ).

Улучшение контроля заболевания у больных ХОБЛ в виде отсутствия прогрессирования респираторных и нутритивных нарушений на фоне применения ВИ/УМЕК/ФФ, а также снижение частоты обострений, улучшение качества жизни согласуются и с другими современными данными [19].

## Заключение

Через 12 мес лечения фиксированной тройной комбинацией (ВИ/УМЕК/ФФ) отмечено статистически значимое снижение эозинофилии периферической крови у больных ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией периферической крови ( $p=0,001$ ). На фоне применения фиксированной тройной комбинации (ВИ/УМЕК/ФФ) достоверно снизилась частота обострений у больных ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией ( $p=0,001$ ). Через 12 мес наблюдения и лечения фиксированной тройной комбинацией (ВИ/УМЕК/ФФ) у пациентов с ХОБЛ выявлено достоверное снижение одышки (по шкале mMRS) по сравнению с исходными данными ( $p=0,001$ ). Применение фиксированных комбинаций (ВИ/УМЕК и ВИ/УМЕК/ФФ) в течение 12 мес позволило уменьшить влияние заболевания, улучшить показатели функции внешнего дыхания и качество жизни.

**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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ, протокол №78 от 24.05.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Ethical Committee at the Kuban State Medical University No.78 24.05.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**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.

#### Список сокращений

ВИ – вилантерол  
 ДДАХ – длительно действующие антихолинергики  
 ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты  
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 УМЕК – умеклидиния бромид

ФФ – флутиказона фураат  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 CAT – COPD Assessment Test  
 mMRS – модифицированная шкала MRS  
 SGRQ – шкала респираторного вопросника госпиталя Св. Георгия

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13-20 [Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya*. 2017;27(1):13-20 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2021 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> Accessed: 21.09.2021.
3. Arkhipov V, Arkhipova D, Miravittles M, et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3255-62. DOI:10.2147/COPD.S142997
4. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Мерзюкова З.М., и др. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):144-52 [Avdeev SN, Trushenko NV, Merzhukova ZM, et al. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):144-52 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000426
5. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al; SPIROMICS investigators. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):956-67. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30432-0
6. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):745-56. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30190-0
7. Лещенко И.В. Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018;28(5):603-12 [Leshchenko IV. Possibilities and limitations of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2018;28(5):602-12 (in Russian)]. DOI:10.18093/08690189-2018-28-5-602-612
8. Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р. Приверженность при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: от проблемы к решению. *Фарматека*. 2019;26(5):122-26 [Vizel' AA, Vizel' IYu, Salahova IN, Vafina AR. Adherence in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: from problem to solution. *Farmateka*. 2019;26(5):122-6 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2019.5.122-6
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2015 Report. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports> Accessed: 21.09.2021.
10. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2341-8. DOI:10.2147/COPD.S115132
11. Kerkhof M, Freeman D, Jones R, et al. Respiratory Effectiveness Group. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2439-50. DOI:10.2147/COPD.S94259
12. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965-74. DOI:10.1164/rccm.201509-1869OC
13. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-700. DOI:10.1183/09031936.00162414
14. Park HY, Lee H, Koh W-Y, et al. KOLD Study Group. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;11:23-30. DOI:10.2147/COPD.S94797
15. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019;15(10):13760. DOI:10.1111/all.13760
16. Worsley S, Snowise N, Halpin D, et al. Clinical effectiveness of once-daily fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in usual practice: the COPD INTREPID study design. *ERJ Open Res*. 2019;5(4):00061-2019. DOI:10.1183/23120541.00061-2019
17. Tantucci C, Pini L. Inhaled Corticosteroids in COPD: Trying to Make a Long Story Short. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15(10):821-9. DOI:10.2147/COPD.S233462
18. Bafadhel M, Singh D, Jenkins C, et al. Reduced risk of clinically important deteriorations by ICS in COPD is eosinophil dependent: a pooled post-hoc analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):17. DOI:10.1186/s12931-020-1280-y
19. Mahler DA, Kerwin E, Murray L, Dembek C. The Impact of Twice-Daily Indacaterol/Glycopyrrolate on the Components of Health-Related Quality of Life and Dyspnea in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(4):308-20. DOI:10.15326/jcopdf.6.4.2019.0131

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Анализ динамики смертности от болезней органов дыхания в Российской Федерации за 2019–2020 гг.

О.М. Драпкина<sup>1</sup>, И.В. Самородская<sup>1</sup>, Е.В. Болотова<sup>✉2</sup>, А.В. Дудникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить динамику и вклад смертности от болезней органов дыхания (БОД) в 2019 и 2020 г. в смертность от всех причин с учетом и без учета смертей от COVID-19 в 82 регионах Российской Федерации.

**Материалы и методы.** По данным Росстата за 2019 и 2020 г. о среднегодовой численности населения и числе умерших по причинам смерти, которые относятся к БОД (класс J00–J99), рассчитаны стандартизованные коэффициенты смертности (СКС), определены среднерегиональное значение, стандартное отклонение и коэффициент вариации.

**Результаты.** В большинстве регионов РФ зарегистрировано повышение смертности от БОД в 2020 г. по сравнению с 2019 г. Среднее повышение СКС от БОД в 2020 г. составило  $22,19 \pm 13,22$  на 100 тыс. населения (на  $66,44 \pm 89,6\%$  выше, чем в 2019 г.). Среднерегиональный СКС от БОД + COVID-19 в 2020 г. оказался выше СКС от БОД в 2019 г. на  $87,65 \pm 30,1$  на 100 тыс. населения. Среднерегиональная доля БОД в структуре смертности без учета COVID-19 увеличилась с  $3,66 \pm 1,44$  до  $5,06 \pm 2,49\%$ ; с учетом COVID-19 она увеличилась до  $10,96 \pm 3,13\%$ . В 16 регионах СКС от БОД + COVID-19 превысил прирост смертности от всех причин. Не обнаружено корреляционной связи между СКС от БОД (2020 г.) от всех причин и СКС от COVID-19 ( $r=0,09$ ;  $p=0,39$ ); выявлена обратная корреляция между СКС от БОД и СКС от COVID-19 в 2020 г. ( $r=-0,42$ ;  $p<0,0001$ ).

**Заключение.** На фоне высокой межрегиональной вариабельности СКС от БОД в большинстве регионов зарегистрировано повышение уровня смертности от БОД и вклада БОД в общую смертность в 2020 г.

**Ключевые слова:** регионы, Российская Федерация, стандартизованные показатели смертности, болезни органов дыхания, COVID-19

**Для цитирования:** Драпкина О.М., Самородская И.В., Болотова Е.В., Дудникова А.В. Анализ динамики смертности от болезней органов дыхания в Российской Федерации за 2019–2020 гг. Терапевтический архив. 2022;94(3):401–408. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201403

ORIGINAL ARTICLE

## Analysis of the dynamics of mortality from respiratory diseases in the Russian Federation for 2019–2020

Oksana M. Drapkina<sup>1</sup>, Irina V. Samorodskaya<sup>1</sup>, Elena V. Bolotova<sup>✉2</sup>, Anna V. Dudnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the dynamics and contribution of mortality from Diseases of the respiratory system (DRS) in 2019 and 2020 to mortality from all causes with and without deaths from COVID-19 in 82 regions of the Russian Federation.

**Materials and methods.** The data provided by Rosstat for 2019 and 2020 on the average annual population and the number of deaths due to causes of DRS (class J00–J99) were used the standardised death rate (SDR) were calculated, the regional average value, standard deviation and coefficient of variation.

**Results.** The average increase in the SDR from DRS in 2020 was  $22.19 \pm 13.22$  per 100 thousand population ( $66.44 \pm 89.6\%$  higher than in 2019). The average regional SDR from DRS + COVID-19 in 2020 was higher than the SDR from DRS in 2019 by  $87.65 \pm 30.1$  per 100 thousand population. The average regional share of SDR in the structure of mortality excluding COVID-19 increased from  $3.66 \pm 1.44$  to  $5.06 \pm 2.49\%$ ; taking into account COVID-19, it increased to  $10.96 \pm 3.13\%$ . In 16 regions, the SDR from DRS + COVID-19 exceeded the increase in mortality from all causes. No correlation was found between SDR (2020) from all causes and SDR from COVID-19 ( $r=0.09$ ;  $p=0.39$ ); an inverse correlation was found between SDR from DRS and SDR from COVID-19 in 2020 ( $r=-0.42$ ;  $p<0.0001$ ).

**Conclusion.** Against the background of high interregional variability of SDR from DRS in most regions, an increase in the mortality rate from DRS and the contribution of DRS to total mortality in 2020 was registered.

**Keywords:** regions, Russian Federation, standardised death rate, respiratory diseases, COVID-19

**For citation:** Drapkina OM, Samorodskaya IV, Bolotova EV, Dudnikova AV. Analysis of the dynamics of mortality from respiratory diseases in the Russian Federation for 2019–2020. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):401–408. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201403

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Болотова Елена Валентиновна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ.

Тел.: +7(961)509-79-33; e-mail: bolotowa\_e@mail.ru;

ORCID: 0000-0001-6257-354X

**Драпкина Оксана Михайловна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0002-4453-8430

**Самородская Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0001-9320-1503

**Дудникова Анна Валерьевна** – канд. мед. наук, врач-терапевт консультативно-диагностического отделения ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-2601-7831

✉ **Elena V. Bolotova.** E-mail: bolotowa\_e@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6257-354X

**Oksana M. Drapkina.** ORCID: 0000-0002-4453-8430

**Irina V. Samorodskaya.** ORCID: 0000-0001-9320-1503

**Anna V. Dudnikova.** ORCID: 0000-0003-2601-7831

## Введение

Современные общенациональные данные о причинах смертности предоставляют ключевую информацию для оптимизации, планирования и распределения ресурсов здравоохранения.

Болезни органов дыхания (БОД) по своим социальным, медицинским и экономическим последствиям представляют серьезную проблему здравоохранения для большинства стран мира. В Российской Федерации рост смертности от БОД отмечался конце в 90-х гг. XX и начале XXI в., что было связано со снижением качества и доступности медицинской помощи [1]. За 10 лет, с 1995 по 2005 г., показатель смертности от БОД в РФ снизился с 73,6 до 49,96 на 100 тыс. населения [2], а к 2010 г. приблизился к уровню советского периода, составив 52,5 на 100 тыс. населения, и оставался стабильным в диапазоне 49–52 на 100 тыс. населения с небольшим подъемом в 2013–2014 гг. и последующим снижением вплоть до 2019 г. [2]. Объявленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в марте 2020 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 значительно увеличила нагрузку на общественное здоровье и здравоохранение [3]. Несколько позднее (март 2020 г.) установление критериев диагностики COVID-19 со стороны экспертов ВОЗ, различия в используемых методах диагностики и частоте патологоанатомических вскрытий умерших в разных странах, проблемы в определении первоначальной причины смерти (ППС) при мультиморбидной патологии при заполнении медицинского свидетельства о смерти оказали значимое влияние при оценке смертности от отдельных причин, в том числе от респираторной патологии [3–7]. Несмотря на разработку и внедрение в РФ Методических рекомендаций по кодированию и выбору первоначальной причины в статистике смертности, связанной с COVID-19, по итогам 2020 г. отмечался колоссальный межрегиональный разброс показателей смертности, так или иначе связанной с COVID-19 [8, 9]. Проблемы определения ППС при респираторной патологии существовали и до пандемии. Так, для анализа смертности от респираторных заболеваний часто применяли анализ, основанный на объединении случаев смерти от гриппа и пневмонии [10]. Учитывая то, что практически во всех случаях смерти от COVID-19 отмечается поражение органов дыхания (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром), с нашей точки зрения, актуальной является оценка смертности от БОД одновременно со смертностью от COVID-19 [3–8, 11].

**Цель исследования** – изучить динамику и вклад смертности от БОД (2019 и 2020 г.) в смертность от всех причин с учетом и без учета смертей от COVID-19 в 82 регионах РФ.

## Материалы и методы

На основании данных, полученных по запросу ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» из Росстата за 2019 и 2020 г. о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах от всех причин в соответствии с «Краткой номенклатурой причин смерти» Росстата, были отобраны причины смерти, входящие в класс болезней органов дыхания (коды J00–J99 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), и новая коронавирусная инфекция (U07.1 – коронавирус COVID-19, вирус идентифицирован; U07.2 – коронавирус COVID-19, вирус не идентифицирован). Расчет стандартизированного коэффициента смертности (СКС) на 100 тыс. населения для каждого региона выполняли с использованием разработанной в ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» программы для ЭВМ «Рас-

**Таблица 1. Среднерегionalные значения СКС от всех причин, от БОД и от COVID-19**

*Table 1. Regional averages for the standardized mortality rate (SMR) from all causes, from respiratory diseases and from COVID-19*

Среднерегionalные показатели (M±σ)	2019	2020
СКС от всех причин на 100 тыс. населения	985,65±143,17	1150,67±150,88
СКС от БОД на 100 тыс. населения	36,64±32,3	58,82±29,14
% СКС от БОД в структуре смертности от всех причин	3,66±1,44	5,06±2,49
СКС от COVID-19 на 100 тыс. населения	–	65,47±28,98
СКС от БОД + COVID-19 на 100 тыс. населения	–	124,29±31,44
% СКС от БОД + COVID-19 в структуре смертности от всех причин	–	10,96±3,13

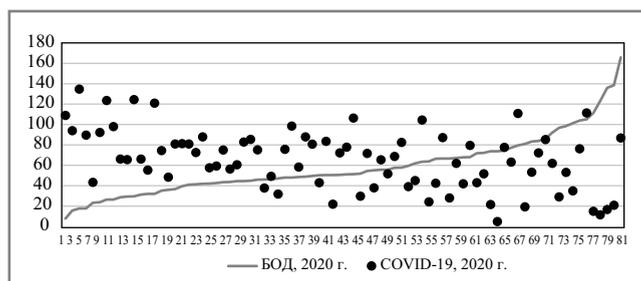
чет и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах РФ» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 №2016666114). Для расчетов СКС использован Европейский стандарт (European Standard Population). Для описания результатов исследования применяли среднерегionalные значения СКС, стандартное отклонение, коэффициент вариации (КВ), относительные значения (%). Для оценки взаимосвязи СКС от всех причин, БОД и COVID-19 использовали корреляционный анализ Пирсона. Проведено ранжирование регионов по уровню СКС от всех причин и БОД (с учетом и без учета COVID-19). Сравнение изменений среднерегionalных СКС произведено при помощи непараметрического теста Вилкоксона. Статистическая обработка материала осуществлялась в пакете программ SPSS-21 (IBM, США) и Microsoft Office (Microsoft Corp., США).

## Результаты

В табл. 1 представлены среднерегionalные значения СКС от всех причин, от БОД и от COVID-19.

В 2019 г. среднерегionalная величина СКС от всех причин по 82 регионам РФ составила 985,64±143,16 (95% доверительный интервал – ДИ 939,01–1012,22), в 2020 г. – 1150,67±150,88 (95% ДИ 1098,68–1178,85); прирост был равен 165,01±50,89 на 100 тыс. населения (95% ДИ 153,84–176,20). КВ СКС от всех причин в 2019 г. был равен 14,5, в 2020 г. – 13,1%.

Среднее повышение СКС от БОД в 2020 г. составило 22,19±13,22 на 100 тыс. населения, или на 66,44±89,6% выше, чем в 2019 г. ( $p=0,0001$ ). Повышение уровня смертности от БОД в 2020 г. по сравнению с 2019 г. зарегистрировано в подавляющем большинстве регионов РФ. Исключение составили Магаданская, Курганская области и г. Севастополь, в которых зафиксировали снижение СКС от БОД. Сравнение среднерегionalного СКС от БОД + COVID-19 (поскольку в подавляющем большинстве случаев при COVID-19 регистрировалась пневмония) в 2020 г. с СКС от БОД в 2019 г. показало, что СКС увеличился в



**Рис. 1.** Соотношение величин СКС (на 100 тыс. населения) от болезней органов дыхания и COVID-19 в 82 регионах Российской Федерации.

**Fig. 1.** The ratio of the values of the SMR (per 100,000 population) from respiratory diseases and COVID-19 in 82 regions of the Russian Federation.

среднем на  $87,65 \pm 30,1$  на 100 тыс. населения, что составляет почти 50% прироста СКС от всех причин.

КВ СКС в 2019 г. составил 43,45, в 2020 г. – 49,54% (прирост на 14,01%). Доля БОД от всех причин смерти в 2020 г. по сравнению с 2019 г. увеличилась почти в 2 раза (без учета COVID-19). Доля респираторной патологии в структуре смертности с учетом COVID-19 увеличилась почти в 3 раза. Минимальный вклад БОД + COVID-19 составил 6% (в Липецкой области), максимальный – 23% (в республиках Ингушетия и Дагестан, чуть меньше – в Чеченской Республике – 21%).

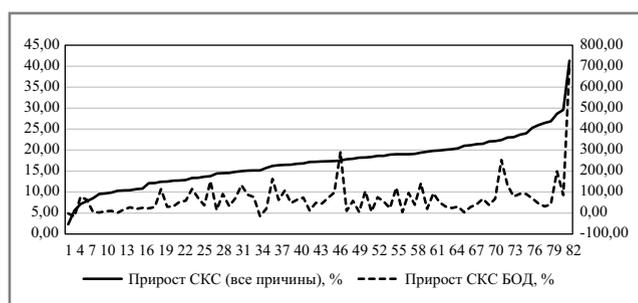
Отмечена статистически значимая прямая корреляция средней силы ( $0,49$ ;  $p < 0,0001$ ) между разностью СКС (2020–2019 гг.) от всех причин и разностью СКС (2020–2019 гг.) от БОД, а также между разностью СКС (2020–2019 гг.) от всех причин и СКС от БОД + COVID-19 (2020 г.);  $0,43$ ;  $p < 0,0001$ . Вместе с тем отсутствует корреляционная связь между СКС (2020 г.) от всех причин и СКС от COVID-19 ( $0,09$ ;  $p = 0,39$ ); между разностью СКС (2020–2019 гг.) от всех причин и СКС от COVID-19 ( $0,16$ ;  $p = 0,19$ ). Так, например, из 10 регионов с наибольшим приростом СКС от всех причин в Самарской, Липецкой, Рязанской и Челябинской областях доля смертей от БОД + COVID-19 не превышала 9%.

В то же время выявлена обратная корреляция средней силы между СКС от БОД и СКС от COVID-19 в 2020 г. ( $-0,42$ ;  $p < 0,0001$ ; **рис. 1**), а также между разностью СКС от БОД (2020–2019 гг.) и СКС от COVID-19 ( $-0,36$ ;  $p = 0,001$ ).

Динамика изменения СКС в % представлена на **рис. 2**.

В 16 регионах (Магаданская, Архангельская, Камчатская, Калининградская области, Севастополь, республики Ингушетия, Хакасия, Бурятия, Тыва, Адыгея, Коми, Дагестан, Северная Осетия – Алания, Еврейская автономная область, Забайкальский и Хабаровский край) показатель СКС от БОД + COVID-19 превысил прирост смертности от всех причин (2020–2019 гг.). В остальных регионах СКС от БОД + COVID-19 был меньше прироста смертности от всех причин. Среди 10 регионов с самой высокой долей СКС от БОД + COVID-19 в структуре смертности от всех причин (республики Ингушетия, Дагестан, Тыва, Северная Осетия – Алания, Марий Эл, Чеченская Республика, Санкт-Петербург, Москва, Хабаровский край, Омская обл.) только в половине СКС от БОД + COVID-19 превысил прирост смертности от всех причин (2020–2019 гг.).

В **табл. 2** представлена динамика показателей смертности от всех причин, от БОД в 2019–2020 гг. и от COVID-19 в 2020 г. в территориальном аспекте и приведено ранжирова-



**Рис. 2.** Динамика (2020–2019 гг.) СКС (на 100 тыс. населения) от всех причин и БОД в 82 регионах РФ.

**Fig. 2.** Dynamics (2020–2019 гг.) of the SMR (per 100,000 population) from all causes and respiratory diseases in 82 regions of the Russian Federation.

ние регионов по величине СКС за анализируемый период. Наибольшие среднерегionalные значения СКС от БОД в 2019 г. зарегистрированы в Забайкальском крае (90,82), Магаданской области (86,32), Республике Тыва (78,66), Еврейском автономном округе (67,58), Республике Марий Эл (66,3), Республике Хакасии (62,46), Красноярском крае (59,6), Республике Башкортостан (59,55), Республике Дагестан (55,93), Бурятии (54,48).

Наибольшие показатели смертности от БОД в 2020 г. выявлены в Чеченской Республике (165,79), Республике Башкортостан (138,56), Республике Марий Эл (135,89), Чукотском автономном округе (123,06), Брянской области (111,39), Республике Тыва (105,12), Республике Дагестан (103,96), Республике Северная Осетия – Алания (101,3), Чувашской Республике – Чувашии (98,43), Томской области (96,69).

Среди регионов с наиболее высокими показателями СКС от БОД как в 2019, так и в 2020 г. лидировали Республика Тыва (80 и 77-е ранговое место в 2019 и 2020 г. соответственно), Республика Башкортостан (75 и 81-е ранговое место соответственно), Республика Марий Эл (78 и 80-е ранговое место соответственно), Республика Дагестан (74 и 76-е ранговое место соответственно).

Наибольший прирост СКС от БОД в 2020 г. по сравнению с предыдущим годом отмечен в Чеченской Республике – 703,6% (20,63 vs 165,79), Республике Северная Осетия – Алания – 290,7% (25,93 vs 101,3), Чукотском автономном округе – 252,9% (34,87 vs 123,06).

Наименьший прирост СКС от БОД в 2020 г. зарегистрирован в Забайкальском крае (1,4%), Нижегородской области (2,9%) и в г. Москве (3,7%).

Снижение СКС от БОД в 2020 г. по сравнению с 2019 г. выявлено в Магаданской (16,4%), Курганской (14,5%) областях в г. Севастополе (2,1%).

Наибольший удельный вес смертности от БОД в 2019 г. зафиксирован в Республике Дагестан (9,32), а в 2020 г. – в Чеченской Республике (13,81); наименьший в 2019 и 2020 г. – в Республике Ингушетия (1,21 и 1,51 соответственно). Обращает на себя внимание тот факт, что в республиках Дагестан и Ингушетия были зарегистрированы минимальные величины СКС от всех причин как в 2019, так и в 2020 г. Вместе с тем СКС от БОД значительно отличался и в 2019, и в 2020 г. (минимальный – в Республике Ингушетии и высокий – в Республике Дагестан – 74-е ранговое место в 2019 и 76-е – в 2020 г.). В 2020 г. в обеих республиках СКС от COVID-19 и от БОД + COVID-19 были высокие, причем удельный вес СКС от БОД + COVID-19 в структуре всех смертей оказался

**Таблица 2. Динамика показателей СКС от всех причин и СКС от БОД с ранжированием по регионам РФ в 2019 и 2020 г.**  
**Table 2. Dynamics of indicators of the SMR from all causes and from respiratory diseases, ranked by regions of the Russian Federation in 2019 and 2020**

Регион	Все при- чины, 2019		% БОД, 2019		Все при- чины, 2020		% БОД, 2020		Прирост СКС от БОД, на 100 тыс.		БОД+ COVID-19		Удельный вес СКС БОД+ COVID-19 в смертности от всех причин					
	Ранг	БОД, 2019	Ранг	% БОД, 2019	Ранг	Всё при- чины, 2020	Ранг	% БОД, 2020	Ранг	СКС от БОД, %	Ранг	СКС от БОД, на 100 тыс.	Ранг	БОД+ COVID-19	Ранг	Удельный вес СКС БОД+ COVID-19 в смертности от всех причин		
Липецкая обл.	33	34,68	42	3,61	50	1209,33	54	50,54	40	4,18	34	45,73	15,86	21,9	8	72,44	2	5,99
Сахалинская обл.	74	45,32	63	3,92	56	1246,42	69	73,87	64	5,93	65	62,99	28,55	4,9	1	78,77	3	6,32
Севастополь	26	23,91	14	2,56	18	955,23	8	23,41	5	2,45	8	-2,10	-0,5	43,26	22	66,67	1	6,98
Кемеровская обл.	73	49,35	69	4,39	64	1261,92	74	63,84	54	5,06	49	29,37	14,5	24,24	9	88,08	9	6,98
Ярославская обл.	39	27,52	28	2,79	25	1199,55	50	46,13	30	3,85	25	67,58	18,6	37,72	15	83,85	6	6,99
Курганская обл.	61	37,40	51	3,54	47	1215,85	58	32,02	13	2,63	10	-14,39	-5,38	55,43	30	87,45	8	7,19
Псковская обл.	72	48,20	67	4,3	62	1262,57	75	73,82	63	5,85	62	53,17	25,63	21,51	7	95,33	15	7,55
Тамбовская обл.	19	29,29	31	3,19	38	1092,36	23	35,99	16	3,29	17	22,89	6,7	48,33	24	84,32	7	7,72
Новгородская обл.	68	48,98	68	4,44	65	1207,03	53	50,38	38	4,17	33	2,87	1,4	42,92	20	93,30	11	7,73
Республика Адыгея (Адыгея)	21	26,46	27	2,88	28	985,22	9	47,10	32	4,78	45	78,04	20,65	31,94	13	79,04	4	8,02
Рязанская обл.	29	34,93	45	3,67	52	1178,92	40	66,71	57	5,66	59	90,98	31,78	28,05	10	94,76	12	8,04
Костромская обл.	52	25,80	21	2,52	16	1150,5	33	55,11	46	4,79	46	113,59	29,31	37,96	16	93,07	10	8,09
Вологодская обл.	60	42,05	57	3,99	59	1158,89	37	46,36	31	4	29	10,26	4,31	49,32	25	95,68	16	8,26
Ставропольский край	11	20,61	9	2,38	8	985,42	10	51,88	44	5,26	51	151,76	31,27	29,78	12	81,66	5	8,29
Челябинская обл.	45	25,32	18	2,53	17	1222,02	61	42,72	23	3,5	21	68,72	17,4	59,3	34	102,02	22	8,35
Воронежская обл.	20	22,42	12	2,44	12	1106,6	24	29,41	10	2,66	11	31,16	6,99	65,56	40	94,97	14	8,58
Самарская обл.	32	16,25	5	1,69	2	1234,84	67	48,61	35	3,94	28	199,15	32,36	58,24	33	106,85	24	8,65
Приморский край	71	51,24	70	4,58	67	1257,91	72	66,45	55	5,28	52	29,68	15,21	42,42	19	108,87	28	8,65
Саратовская обл.	31	30,20	32	3,15	34	1142,54	30	42,19	22	3,69	23	39,70	11,99	57,64	32	99,83	19	8,74
Республика Крым	40	34,68	43	3,51	46	1121,55	26	59,60	51	5,31	53	71,86	24,92	39,24	17	98,84	18	8,81
Кировская обл.	37	30,81	34	3,18	37	1125,75	28	80,99	68	7,19	73	162,83	50,17	19,4	5	100,39	21	8,92
Республика Карелия	59	38,55	54	3,66	51	1212,57	56	67,87	59	5,6	57	76,02	29,31	41,89	18	109,76	31	9,05
Волгоградская обл.	14	26,12	24	2,91	30	1075,35	19	31,35	12	2,91	14	20,01	5,23	66,15	42	97,50	17	9,07
Чукотский автоном- ный округ	78	34,87	44	2,88	29	1483,76	81	123,06	79	8,29	74	252,90	88,19	11,58	2	134,64	57	9,07
Пермский край	62	27,88	29	2,63	19	1241,56	68	41,49	20	3,34	18	48,78	13,6	72,59	47	114,08	32	9,19
Калининградская обл.	23	26,41	26	2,85	27	1016,06	11	28,77	9	2,83	13	8,91	2,35	66,12	41	94,89	13	9,34
Смоленская обл.	57	33,49	39	3,19	39	1188,45	44	71,94	61	6,05	66	114,82	38,45	42,94	21	114,88	33	9,67
Пензенская обл.	18	25,36	19	2,76	22	1119,94	25	35,18	15	3,14	15	38,73	9,82	74,42	48	109,60	29	9,79
Ростовская обл.	27	26,13	25	2,79	24	1073,58	18	44,57	26	4,15	32	70,56	18,44	60,51	35	105,08	23	9,79
Ивановская обл.	56	35,38	48	3,38	41	1228,08	65	39,58	18	3,22	16	11,87	4,2	81,31	59	120,89	38	9,84

**Таблица 2. Динамика показателей СКС от всех причин и СКС от БОД с ранжированием по регионам РФ в 2019 и 2020 г. (Продолжение)**

Регион	Всё при- чины, 20 19		БОД, 2019		% БОД, 2019		Всё при- чины, 2020		БОД, 2020		% БОД, 2020		Прирост СКС от БОД, % 100 тыс.		COVID-19		БОД+ COVID-19		Удельный вес СКС БОД+ COVID-19 в смертности от всех причин			
	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг	Ранг		
Белгородская обл.	927,04	24	38,12	53	4,11	61	1079,04	20	61,94	52	5,74	60	62,50	23,82	45,11	23	107,05	25	107,05	25	9,92	31
Иркутская обл.	1164,51	75	36,76	50	3,16	35	1305,7	76	44,83	28	3,43	19	21,94	8,07	85,44	64	130,27	54	130,27	54	9,98	32
Магаданская обл.	1166,88	76	86,32	81	7,4	80	1232,35	66	72,19	62	5,86	63	-16,37	-14,13	51,63	26	123,82	44	123,82	44	10,05	33
Мурманская обл.	1049,4	58	17,89	6	1,7	3	1222,92	63	26,48	8	2,17	5	48,02	8,59	97,93	72	124,41	45	124,41	45	10,17	34
Республика Коми	1070,28	64	36,69	49	3,43	42	1186,37	42	45,89	29	3,87	26	25,06	9,2	75,1	50	120,99	39	120,99	39	10,20	35
Новосибирская обл.	998,29	42	31,69	36	3,17	36	1184,1	41	55,61	47	4,7	44	75,50	23,92	65,47	39	121,08	40	121,08	40	10,23	36
Республика Татар- стан (Татарстан)	835,13	8	32,84	38	3,93	57	1046,47	13	55,64	48	5,32	54	69,44	22,8	51,75	27	107,39	26	107,39	26	10,26	37
Калужская обл.	1006,65	47	47,21	65	4,69	68	1191,66	46	50,57	41	4,24	38	7,12	3,36	72,27	46	122,84	42	122,84	42	10,31	38
Владимирская обл.	1037,41	54	31,41	35	3,03	31	1211,93	55	54,43	45	4,49	40	73,30	23,02	71,63	44	126,06	47	126,06	47	10,40	39
Тверская обл.	1074,47	65	37,51	52	3,49	45	1221,35	60	51,19	42	4,19	36	36,47	13,68	77,88	54	129,07	51	129,07	51	10,57	40
Амурская обл.	1273,02	80	43,98	60	3,46	44	1457,56	80	83,84	70	5,75	61	90,63	39,86	72,15	45	155,99	74	155,99	74	10,70	41
Республика Бурятия	1086,31	66	54,48	73	5,02	71	1178,55	39	57,66	49	4,89	48	5,83	3,18	68,74	43	126,40	48	126,40	48	10,73	42
Удмуртская Респуб- лика	969,27	38	30,40	33	3,14	32	1143,01	31	48,06	33	4,2	37	58,07	17,65	75,68	51	123,74	43	123,74	43	10,83	43
Свердловская обл.	1025,05	53	25,73	20	2,51	15	1196,8	48	42,01	21	3,51	22	63,30	16,28	87,88	67	129,89	53	129,89	53	10,85	44
Тульская обл.	999,18	43	34,34	41	3,44	43	1189,31	45	67,19	58	5,65	58	95,66	32,85	61,89	36	129,08	52	129,08	52	10,85	45
Брянская обл.	1001,83	46	47,83	66	4,77	69	1151,83	34	111,39	78	9,67	77	132,88	63,56	14,95	3	126,34	48	126,34	48	10,97	46
Кабардино-Балкар- ская Республика	754,75	6	18,00	7	2,39	9	901,35	6	43,62	25	4,84	47	142,28	25,61	56,31	31	99,93	20	99,93	20	11,09	47
Краснодарский край	910,58	17	25,24	16	2,77	23	1068,53	16	43,54	24	4,08	31	72,54	18,31	75,04	49	118,58	37	118,58	37	11,10	48
Ленинградская обл.	895,3	13	35,06	46	3,92	55	1058,26	14	36,74	17	3,47	20	4,79	1,68	81	58	117,74	36	117,74	36	11,13	49
Архангельская обл.	989,4	41	35,13	47	3,55	48	1092,1	22	41,00	19	3,75	24	16,72	5,87	80,91	57	121,91	41	121,91	41	11,16	50
Алтайский край	1042,46	55	42,16	58	4,04	60	1223,56	64	83,43	69	6,82	70	97,88	41,27	53,26	29	136,69	59	136,69	59	11,17	51
Томская обл.	962,7	35	46,74	64	4,85	70	1121,6	27	96,69	73	8,62	76	106,88	49,96	29,13	11	125,82	46	125,82	46	11,22	52
Республика Алтай	1107,39	70	44,02	61	3,97	58	1248,37	71	57,76	50	4,63	43	31,23	13,75	82,55	60	140,31	61	140,31	61	11,24	53
Республика Калмы- кия	857,87	10	19,22	8	2,24	6	1031,2	12	23,78	6	2,31	7	23,72	4,56	92,2	70	115,98	34	115,98	34	11,25	54
Забайкальский край	1222,19	79	90,82	82	7,43	81	1348,22	77	92,12	72	6,83	71	1,43	1,3	61,98	37	154,10	73	154,10	73	11,43	55
Ульяновская обл.	955,6	30	25,99	23	2,72	21	1145,11	32	50,54	39	4,41	39	94,47	24,55	83,61	62	134,15	56	134,15	56	11,71	56
Курская обл.	1016,16	49	53,23	72	5,24	72	1191,77	47	77,32	66	6,49	69	45,27	24,09	63,17	38	140,49	62	140,49	62	11,79	57
Астраханская обл.	886,75	12	34,03	40	3,84	54	1064,74	15	44,60	27	4,19	35	31,05	10,57	82,87	61	127,47	50	127,47	50	11,97	58
Орловская обл.	1019,41	50	32,03	37	3,14	33	1222,63	62	48,07	34	3,93	27	50,10	16,04	98,47	73	146,54	63	146,54	63	11,99	59

**Таблица 2. Динамика показателей СКС от всех причин и СКС от БОД с ранжированием по регионам РФ в 2019 и 2020 г. (Окончание)**  
**Table 2. Dynamics of indicators of the SMR from all causes and from respiratory diseases, ranked by regions of the Russian Federation in 2019 and 2020 (End)**

Регион	Все при- чины, 2019		% БОД, 2019		Все при- чины, 2020		% БОД, 2020		Прирост СКС от БОД, на 100 тыс.		Удельный вес СКС БОД+ COVID-19 в смертности от всех причин								
	Ранг	БОД, 2019	Ранг	% БОД, 2019	Ранг	БОД, 2020	Ранг	% БОД, 2020	Ранг	СКС от БОД, на 100 тыс.	Ранг	СКС БОД+ COVID-19 в смертности от всех причин							
Красноярский край	63	59,68	76	5,61	75	1217,26	59	68,09	60	5,59	56	14,08	8,4	79,62	55	147,71	64	12,13	60
Еврейская автоном- ная обл.	81	67,58	79	5,29	73	1410,52	79	86,21	71	6,11	67	27,56	18,62	85,33	63	171,54	78	12,16	61
Тюменская обл.	15	22,42	13	2,49	13	1071,28	17	49,52	37	4,62	42	120,88	27,1	80,76	56	130,28	55	12,16	62
Карачаево-Черкес- ская Республика	5	16,13	4	2,15	5	883,54	4	17,81	4	2,02	3	10,45	1,68	89,69	69	107,50	27	12,17	63
Камчатская обл.	69	42,04	56	3,81	53	1246,53	70	66,70	56	5,35	55	58,67	24,66	87,12	66	153,82	71	12,34	64
Нижегородская обл.	48	25,27	17	2,51	14	1198,33	49	26,42	7	2,2	6	4,56	1,15	123,51	80	149,93	65	12,51	65
Оренбургская обл.	51	28,73	30	2,81	26	1259,19	73	51,28	43	4,07	30	78,48	22,55	106,3	75	157,58	75	12,51	66
Республика Саха (Якутия)	28	40,46	55	4,32	63	1084,41	21	48,87	36	4,51	41	20,79	8,41	87,89	68	136,76	60	12,61	67
Республика Хакасия	67	62,46	77	5,74	76	1205,4	52	74,46	65	6,18	68	19,21	12	77,7	53	152,16	67	12,62	68
Московская обл.	22	24,45	15	2,65	20	1168,9	38	32,10	14	2,75	12	31,28	7,65	120,97	79	153,07	70	13,09	69
Чувашская Республи- ка – Чувашия	25	51,30	71	5,5	74	1153,68	36	98,43	74	8,53	75	91,88	47,13	53,04	28	151,47	66	13,13	70
Республика Мор- довия	16	20,92	11	2,3	7	1153,51	35	29,53	11	2,56	9	41,15	8,61	124,4	81	153,93	72	13,34	71
Республика Башкор- тостан	36	59,55	75	6,17	78	1186,8	43	138,56	81	11,67	79	132,68	79,01	20,85	6	159,41	76	13,43	72
Республика Марий Эл	34	66,36	78	6,91	79	1136,07	29	135,89	80	11,96	80	104,77	69,53	16,77	4	152,66	69	13,44	73
Омская обл.	44	44,83	62	4,48	66	1214	57	63,55	53	5,23	50	41,76	18,72	104,42	74	167,97	77	13,84	74
Хабаровский край	77	42,36	59	3,59	49	1356,68	78	79,53	67	5,86	64	87,76	37,17	110,81	77	190,34	80	14,03	75
Москва	3	15,10	3	2,42	10	755,07	2	15,66	2	2,07	4	3,67	0,55	94,03	71	109,69	30	14,53	76
Республика Тыва	82	78,66	80	6,06	77	1487,02	82	105,12	77	7,07	72	33,65	26,47	111,38	78	216,50	81	14,56	77
Республика Северная Осетия – Алания	7	25,93	22	3,33	40	913,88	7	101,30	75	11,08	78	290,66	75,37	34,92	14	136,22	58	14,91	78
Санкт-Петербург	4	13,86	2	1,87	4	900,17	5	17,81	3	1,98	2	28,48	3,95	134,66	82	152,47	68	16,94	79
Чеченская Респуб- лика	9	20,63	10	2,43	11	1200,25	51	165,79	82	13,81	82	703,55	145,15	86,78	65	252,57	82	21,04	80
Республика Дагестан	2	55,93	74	9,32	82	777,42	3	103,96	76	13,37	81	85,85	48,02	76,16	52	180,12	79	23,17	81
Республика Ингу- шетия	1	5,11	1	1,21	1	498,84	1	7,89	1	1,58	1	54,54	2,79	108,89	76	116,78	35	23,41	82

наиболее высоким (81 и 82-е ранговые места). Нестандартные тенденции отмечены в Чеченской Республике, Москве и Санкт-Петербурге: в 2019 г. по уровню СКС от всех причин и БОД эти регионы входили в топ-10 с наименьшими показателями. В 2020 г. по уровню СКС от всех причин Чеченская Республика заняла 51-е ранговое место, по уровню СКС от БОД – 82-е, от COVID-19 – 65-е, а от БОД + COVID-19 – 82-е. В Москве и Санкт-Петербурге почти не изменились ранговые места по уровню смертности от всех причин: 2-е место в 2020 г. занимала Москва (была на 3-м месте), 5-е место – Санкт-Петербург (был на 4-м). Прирост СКС от всех причин в обоих городах составил 21%. Ранговое место Москвы по величине СКС от БОД в 2020 г. – 2-е (было 3-е, СКС увеличился только на 3%), Санкт-Петербурга – 3-е (было 2-е). Вместе с тем по величине СКС от COVID-19 Москва заняла 71-е место, Санкт-Петербург – 82-е, а по показателю БОД + COVID-19 – 30 и 68-е места соответственно. Доля БОД + COVID-19 в структуре смертности от всех причин составила 15 и 17%.

В некоторых регионах (например, Тыва) пандемия не повлияла на характеристики смертности по сравнению с другими: как в 2019, так и в 2020 г. республика занимала последние ранги по уровням СКС от всех причин и от БОД.

## Обсуждение

По данным международного сайта Worldometer и Университета Джонса Хопкинса, смертность от COVID-19 в разных странах существенно различалась, и на 13 ноября 2021 г. составляла на 100 тыс. населения: в США – 234,54, Великобритании – 206,73, Франции – 180, РФ – 174, Турции – 85, Индии – 83, Японии – 14,5, Китае – 3 [12, 13]. Очевидно, что значительно варьируют не только межстрановые, но и межрегиональные показатели. Следует отметить, что межстрановые данные по смертности, публикуемые в оперативном режиме, не стандартизованы, и на них в значительной степени может влиять демографический состав популяции. Кроме того, многое зависит и от распространенности заболевания, качества оказания медицинской помощи и способа определения первоначальной причины смерти, на что мы и другие авторы неоднократно указывали в своих статьях [14–16].

Высокие значения и рост КВ СКС от БОД демонстрирует значительный разброс региональных показателей смертности от данного класса причин в РФ. В то же время величина КВ от БОД + COVID-19 ниже почти в 2 раза (25,2%), что, по всей вероятности, свидетельствует о том, что регионы по-разному подходили к определению первоначальной причины смерти в случае развития пневмонии (в том числе острого респираторного дистресс-синдрома и/или ИВЛ-ассоциированной пневмонии), особенно на фоне сочетанной патологии, наличия у пациента хронических неинфекционных заболеваний. Вполне возможно, что определенную роль сыграл и тот факт, что рекомендации экспертов ВОЗ и российские методические рекомендации по кодированию и выбору первоначальной причины в статистике смертности, связанных с COVID-19, были опубликованы фактически в разгар первой пандемической волны COVID-19. Кроме того, в разных регионах прирост заболеваемости и смертности варьировал по времени. Таким образом, нельзя исключить, что в первые месяцы пандемии часть случаев смерти от COVID-19 регистрировали как вирусную или бактериальную пневмонию либо при мультиморбидной патологии в качестве ППС указывали другие заболевания/состояния (инфаркт миокарда, инсульт, рак и т.д.), тогда как COVID-19 в таких случаях указывался в качестве причины,

способствующей наступлению смерти. Это в значительной степени оказало влияние на итоговые показатели смертности от отдельных причин за год. Однако даже после публикации методических рекомендаций по кодированию, вероятно, осталось много спорных и неясных вопросов. Так, точность диагностики COVID-19 была и остается весьма сложной задачей ввиду ограниченной доступности тест-систем в отдельных регионах, некоторых нюансов взятия материала (определение антигена SARS-CoV-2 в мазках носоглотки), недостаточной специфичности компьютерной томографии и особенностей течения заболевания в каждом конкретном случае [8–10, 14]. Именно отсутствием четких критериев диагностики и сложностью дифференциальной диагностики между пневмонией при COVID-19 и другими видами пневмоний, на наш взгляд, можно объяснить отсутствие корреляционной связи между СКС (2020 г.) от всех причин и СКС от COVID-19 и обратную корреляционную связь средней силы между СКС от БОД и СКС от COVID-19 в 2020 г. между динамикой СКС от БОД в 2020 г. по сравнению в 2019 г. и СКС от COVID-19.

Обращает на себя внимание, что между регионами отмечалась значительная неоднородность и по величине избыточной смертности от всех причин в 2020 г. (по сравнению с 2019 г.). И в этом аспекте результаты нашего исследования совпадают с данными зарубежных коллег. Пандемия оказала неодинаковое влияние на динамику уровня смертности от всех причин. Так, по данным S. Kung и соавт. в Исландии, Австралии и Новой Зеландии смертность от всех причин была ниже, чем можно было бы ожидать, в то время как в Южной Корее и Норвегии не было заметных изменений этого показателя [17]. В то же время в США, Чехии, Словакии и Польше смертность была как минимум на 20% выше. Межрегиональные различия в уровнях смертности выявлены не только в РФ. В других странах также зафиксированы различия в показателях смертности между отдельными регионами, что ряд исследователей связывает с качеством организации медицинской помощи [8, 15]. Так, по данным M. Chin, показатели выживаемости пациентов в США во время пандемии были ниже в больницах с ограниченными ресурсами (обычно это районы проживания людей с низкими доходами) по сравнению с хорошо оснащенными учреждениями [18].

## Заключение

Региональная дифференциация смертности от БОД в России не только сохраняется, но и увеличивается. На фоне высокой межрегиональной вариабельности СКС от БОД в большинстве регионов зарегистрировано повышение смертности от БОД и вклада БОД в общую смертность. Вместе с тем, учитывая особенности внелегочных поражений COVID-19 и особенности верификации диагноза, часть летальных случаев была зарегистрирована в других разделах Международной классификации болезней 10-го пересмотра [19]. Обратная корреляция между СКС от БОД и СКС от COVID-19 в 2020 г. и отсутствие такой связи между СКС от всех причин и СКС от COVID-19 требуют проведения дополнительных исследований. Причины, вероятно, обусловлены отсутствием единых подходов к определению и кодированию первоначальной причины смерти, а рост смертности – степенью патогенности COVID-19, системой и качеством оказания помощи.

**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.

#### Список сокращений

БОД – болезни органов дыхания

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

КВ – коэффициент вариации

ППС – первоначальная причина смерти

СКС – стандартизованный коэффициент смертности

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Социально-экономическое положение России. Федеральная служба государственной статистики. Январь – октябрь 2019 г. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/osn-10-2019.pdf>. Ссылка активна на 22.02.2022 [Socio-economic situation in Russia. Federal State Statistics Service. January – October 2019. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/osn-10-2019.pdf>. Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].
2. Оценка результативности медицинской помощи при болезнях органов дыхания. Режим доступа: <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2014bod.pdf>. Ссылка активна на 22.02.2022 [Evaluation of the effectiveness of medical care in diseases of the respiratory system. Available at: <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2014bod.pdf>. Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].
3. COVID-19 coronavirus pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed: 22.02.2022.
4. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed: 22.02.2022.
5. Coronavirus (COVID-19) disease pandemic – Statistics & Facts. Available at: <https://www.statista.com/topics/5994/the-coronavirus-disease-covid-19-outbreak>. Accessed: 22.02.2022.
6. Coding Guidance for COVID-19 ICD-10-CM. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/Announcement-New-ICD-code-for-coronavirus-2-20-2020.pdf>. Accessed: 22.02.2022.
7. Raleigh V. Deaths from COVID-19 (coronavirus): how are they counted and what do they show? The King's Fund. Available at: <https://www.kingsfund.org.uk/publications/deaths-covid-19>. Accessed: 22.02.2022.
8. Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П., Семенов В.Ю. COVID-19 и региональная смертность в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2021;24(7):14-21 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Kakorina EP, Semenov VYu. COVID-19 and regional mortality in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina*. 2021;24(7):14-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20212407114
9. Методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности, связанных с COVID-19. Версия 2. 02.07.21. Режим доступа: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/366/original/020702021\\_MR\\_COD\\_v2.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/366/original/020702021_MR_COD_v2.pdf). Ссылка активна на 22.02.2022 [Guidelines for coding and selection of underlying condition in incidence and underlying cause in COVID-19 mortality statistics. Version 2. 02.07.21. Available at: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/366/original/020702021\\_MR\\_COD\\_v2.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/366/original/020702021_MR_COD_v2.pdf). Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].
10. Iacobucci G. Covid and flu: what do the numbers tell us about morbidity and deaths? *BMJ*. 2021;375:n2514. DOI:10.1136/bmj.n2514
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
12. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Mortality analyses. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>. Accessed: 22.02.2022.
13. Coronavirus (COVID-19) mortality rate. Worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate>. Accessed: 22.02.2022.
14. Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кондрикова Н.В., Бойцов С.А. Взаимосвязь социально-экономических факторов и показателей смертности населения. *Профилактическая медицина*. 2017;20(1):10-4 [Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kondrikova NV, Boytsov SA. Relationship between socioeconomic factors and mortality rates in the population. *Profilakticheskaya meditsina*. 2017;20(1):10-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201720110-14
15. Драпкина О.М., Самородская И.В., Семенов В.Ю., Зайратьянц О.В. Сравнительный анализ вариабельности показателей смертности от различных причин в субъектах Российской Федерации. *Архив патологии*. 2020;82(3):31-7 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Semenov VYu, Zairat'yants OV. Comparative analysis of variability of mortality rates from various causes in the subjects of Russian Federation. *Arkhiv patologii*. 2020;82(3):31-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20208203131
16. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология*. 2021;31(5):551-61 [Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015–2019). *Pulmonologiya*. 2021;31(5):551-61 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561
17. Kung S, Doppen M, Black M, et al. Underestimation of COVID-19 mortality during the pandemic. *ERJ Open Res*. 2021;7(1):00766-2020. DOI:10.1183/23120541.00766-2020
18. Chin MH. Uncomfortable Truths – What Covid-19 Has Revealed about Chronic-Disease Care in America. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1633-6. DOI:10.1056/NEJMp2112063
19. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». Режим доступа: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=18266](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266). Ссылка активна на 22.02.2022 [State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020". Available at: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=18266](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266). Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Роль искусственного интеллекта в оценке прогрессирующих фиброзирующих болезней легких

А.А. Сперанская<sup>✉</sup>

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

## Аннотация

Применение в период пандемии COVID-19 программ искусственного интеллекта (ИИ) для оценки точного объема поражения легочной ткани позволило обучить им большое число рентгенологов. Простота программы определения пораженной легочной ткани при острой интерстициальной пневмонии, имеющей плотностные показатели в промежутке от -200 единиц Хаунсфилда (НУ) до -730 НУ, куда входят плотностные показатели «матового стекла» и ретикуляции (основных лучевых паттернов при COVID-19), позволяет точно определить степень распространенности процесса. В те же плотностные рамки укладываются характеристики хронических фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких, имеющих прогрессирующий характер. Определение степени распространенности кистозного поражения с помощью программы обсчета эмфиземы дает полное представление об объеме утраченной легочной ткани.

**Цель.** Определить возможности ИИ в оценке прогрессирования фиброзирующих болезней легких.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ данных компьютерной томографии при динамическом наблюдении 75 пациентов с прогрессирующими фиброзирующими болезнями легких позволил оценить распространенность и нарастание поражения.

**Результаты.** Программы определения объема поражения легочной ткани позволили точно оценить степень распространенности интерстициальных изменений при фиброзирующих болезнях легких и коррелировали с наиболее важным параметром легочного ресурса – диффузионной способностью легких. Степень нарастания интерстициальных изменений при прогрессировании и обострении имела высокую связь по шкале Чеддока ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,72$ ) со степенью снижения диффузионной способности легких. Сочетание идиопатического легочного фиброза с хронической обструктивной болезнью легких, выявленное у 23 (30,6%) пациентов, и необходимость определения протяженности «сотового легкого» с крупным диаметром «сот», отмеченного у 42 (56%) больных, требовало применения сочетанного подсчета объема поражения легочной ткани с вычленением диапазона плотностей, используемых как для COVID-19-поражения легких, так и для кистозно-эмфизематозного поражения, позволяя точно оценить степень распространенности интерстициальных и кистозных изменений при идиопатическом легочном фиброзе.

**Заключение.** Опыт использования программ ИИ для определения степени распространенности острой интерстициальной пневмонии при COVID-19 и эмфиземы при хронической обструктивной болезни легких может быть применен для оценки прогрессирования хронических фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких, что важно для своевременного назначения антифибротической терапии.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, искусственный интеллект, прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких

**Для цитирования:** Сперанская А.А. Роль искусственного интеллекта в оценке прогрессирующих фиброзирующих болезней легких. Терапевтический архив. 2022;94(3):409–412. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201407

ORIGINAL ARTICLE

## The role of artificial intelligence in assessing the progression of fibrosing lung diseases

Aleksandra A. Speranskaia<sup>✉</sup>

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

## Abstract

**Introduction.** The widespread use of artificial intelligence (AI) programs during the COVID-19 pandemic to assess the exact volume of lung tissue damage has allowed them to train a large number of radiologists. The simplicity of the program for determining the volume of the affected lung tissue in acute interstitial pneumonia, which has density indicators in the range from -200 HU to -730 HU, which includes the density indicators of "ground glass" and reticulation (the main radiation patterns in COVID-19) allows you to accurately determine the degree of prevalence process. The characteristics of chronic interstitial pneumonia, which are progressive in nature, fit into the same density framework.

**Aim.** To assess AI's ability to assess the progression of fibrosing lung disease using lung volume counting programs used for COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease.

**Results.** Retrospective analysis of computed tomography data during follow-up of 75 patients with progressive fibrosing lung disease made it possible to assess the prevalence and growth of interstitial lesions.

**Conclusion.** Using the experience of using AI programs to assess acute interstitial pneumonia in COVID-19 can be applied to chronic interstitial pneumonia.

**Keywords:** computer tomography, artificial intelligence, progressive fibrosing interstitial lung diseases

**For citation:** Speranskaia AA. The role of artificial intelligence in assessing the progression of fibrosing lung diseases. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):409–412. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201407

## Введение

Широкое применение программ искусственного интеллекта (ИИ) в период пандемии COVID-19 для оценки точного объема поражения легочной ткани позволило обучить им

большое число рентгенологов. Простота программы определения пораженной легочной ткани при острой интерстициальной пневмонии, имеющей плотностные показатели в промежутке от -200 единиц Хаунсфилда (НУ) до -730 НУ,

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup> Сперанская Александра Анатольевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». Тел.: +7(921)744-58-50; e-mail: a.spera@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8322-4509

<sup>✉</sup> Aleksandra A. Speranskaia. E-mail: a.spera@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8322-4509

куда входят плотностные показатели «матового стекла» и ретикуляции (основных лучевых паттернов при COVID-19), позволяет точно определить степень распространенности процесса (КТ-1 – до 25%, КТ-2 – 25–50%, КТ-3 – 50–75%, КТ-4 – более 75%) [1, 2]. Однако в те же плотностные рамки укладываются характеристики хронических интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом. Степень оценки прогрессирования очень важна, так как определяет тактику ведения этих больных [3, 4]. Предикторами высокого риска смерти пациентов с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких являются снижение форсированной жизненной емкости легких  $\geq 10\%$ , диффузионной способности легких (ДСЛ)  $\geq 15\%$ , ухудшение результата теста 6-минутной ходьбы более чем на 50 м, нарастание одышки или объективных критериев качества жизни в течение 6–12 мес [5] и признаков фиброза при компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения [6]. Для оценки степени прогрессирования фиброза при КТ ранее использовались визуальный мультипараметрический контроль (сравнение одноуровневых срезов КТ, выполненных в одинаковых условиях), ручной подсчет объема поражения на 3 основных срезах (верхние отделы, уровень бифуркации трахеи, базальные отделы) и программа точного количественного обсчета разных типов интерстициального поражения CALIPER [7, 8]. Все эти варианты имели недостатки (неточность при визуальной оценке и использовании только 3 уровней, трудоемкость при раздельном подсчете разных типов интерстициального поражения). Применение диапазона плотностей, используемых для диагностики COVID-19, позволит выявить объем всех интерстициальных изменений, характерных для прогрессирующего легочного фиброза, как способных к регрессии («матовое стекло», ретикуляция), так и окончательных («сотовое легкое» с мелким диаметром «сот»). Дополнение объема интерстициального поражения легких подсчетом с помощью программ ИИ объема кистозно-буллезной трансформации легочной ткани: проявления разных типов эмфиземы, воздухосодержащих кист (в том числе «сотового легкого»), часто сочетающихся с прогрессирующими легочными фиброзами и также уменьшающих легочный ресурс, позволит более точно оценить функциональное состояние пациента (особенно когда ему сложно выполнить маневры при комплексном исследовании функции внешнего дыхания). Проведение мультидисциплинарного консилиума с оценкой клинических и функциональных данных позволит понять, с чем связано нарастание интерстициальных изменений – обострением или прогрессированием фиброза, и, следовательно, определиться с тактикой лечения.

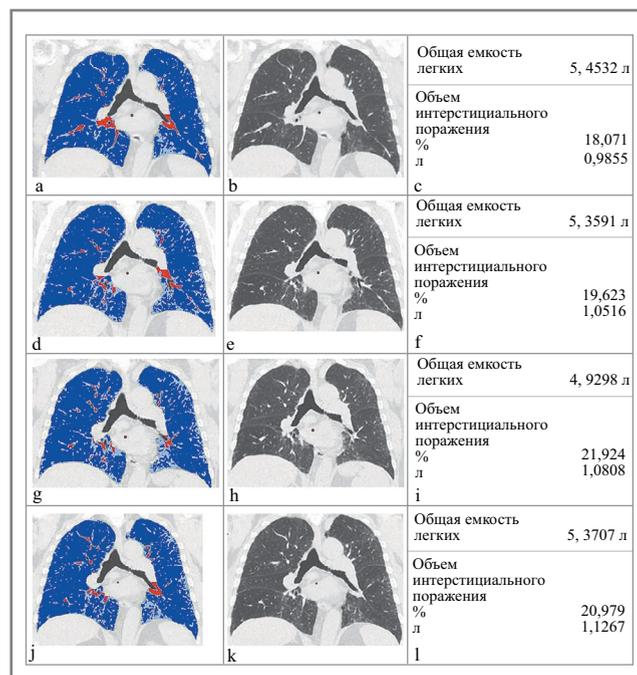
**Цель исследования** – определить возможности ИИ в оценке прогрессирования фиброзирующих болезней легких (ФБЛ), применяя программы подсчета объема поражения легких, использовавшиеся для COVID-19 и эмфизематозного поражения при хронической обструктивной болезни легких.

### Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ данных КТ при динамическом наблюдении 75 пациентов (средний возраст –  $62,3 \pm 13,2$  года, соотношение мужчины:женщины – 43:32) с прогрессирующими ФБЛ. Объем поражения подсчитывался с помощью программы оценки легочной паренхимы (Thoracic VCAR, GE).

### Результаты

Анализ результатов лучевых исследований выявил, что применение программ определения объема поражения

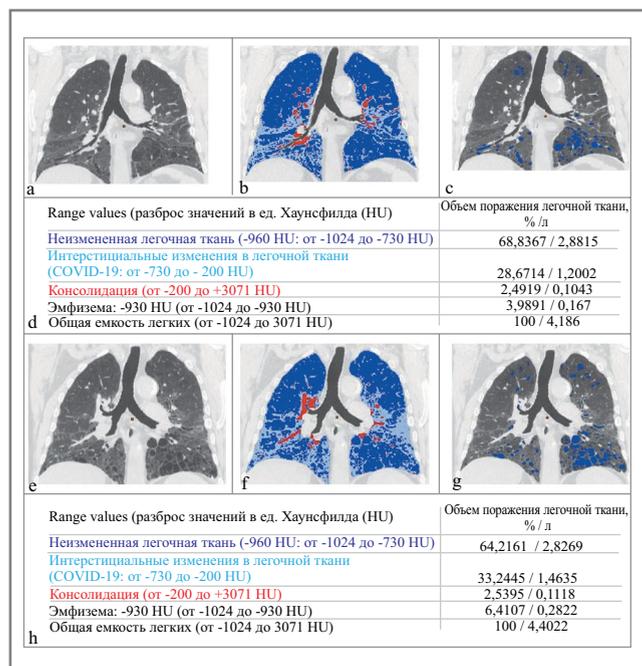


**Рис. 1.** Больной М., 65 лет. ИЛФ. КТ с оценкой объема поражения от 03.03.2020 – объем пораженной легочной ткани – 18,07%, что составляет 0,98 л из 5,45 л (общей емкости легких) (a, b, c). Контрольная КТ от 13.07.2020 – нарастание клинической симптоматики, увеличение объема пораженной легочной ткани – 19,62%, 1,05 л из 5,35 л (d, e, f). Контрольная КТ от 22.12.2020 – увеличение объема пораженной легочной ткани – 21,92%, 1,08 л из 4,92 л (g, h, i). Контрольная КТ от 09.06.2021 – стабилизация процесса на фоне терапии – 20,97%, 1,12 л из 5,37 л (j, k, l). В период с 03.2020 до 12.2020 отмечается снижение ДСЛ на 16% (с 70% ДСЛ до 54% ДСЛ).

**Fig. 1.** Patient M., 65 years old. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Computer tomography (CT) with an assessment of the extent of the lesion from 03.03.2020 – the volume of the affected lung tissue – 18.07%, which is 0.98 liters out of 5.45 liters (total lung capacity) (a, b, c). Control CT from 13.07.2020 – an increase in clinical symptoms, an increase in the volume of the affected lung tissue – 19.62%, 1.05 liters out of 5.35 liters (d, e, f). Control CT from 22.12.2020 – an increase in the volume of the affected lung tissue – 21.92%, 1.08 liters out of 4.92 liters (g, h, i). Control CT from 06.09.2021 – stabilization of the process against the background of therapy – 20.97%, 1.12 liters out of 5.37 liters (j, k, l). In the period from 03.2020 to 12.2020, there is a decrease in DLCO by 16% (from 70% from D to 54% from D).

легочной ткани с вычленением диапазона плотностей, используемых для COVID-19-поражения легких, позволил точно оценить степень распространенности интерстициальных изменений при ФБЛ и коррелировал с наиболее важным параметром легочного ресурса – ДСЛ, степень нарастания интерстициальных изменений имела высокую связь по шкале Чеддока ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,72$ ) со степенью снижения ДСЛ. Клинический пример №1 изображен на рис. 1.

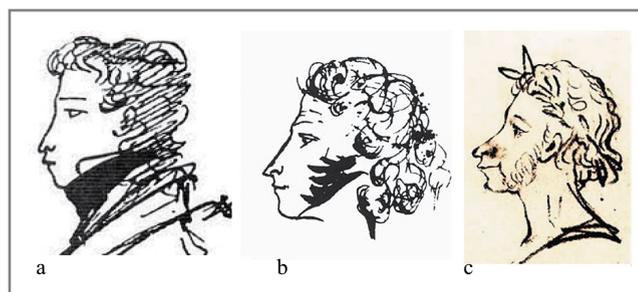
Частое сочетание идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) с хронической обструктивной болезнью легких, выявленное у 23 (30,6%) пациентов, и необходимость определения протяженности «сотового легкого» с крупным диаметром «сот», отмеченного у 42 (56%) больных, требовало применения сочетанного подсчета объема пораже-



**Рис. 2. Больной Л., 63 года. ИЛФ.** КТ с оценкой объема поражения от 21.01.2017 – визуально (a), с помощью программы ИИ: объем интерстициального поражения легочной ткани (b, d) – 28,67%, что составляет 1,20 л из 4,18 л (общей емкости легких), объем кистозно-буллезной трансформации легочной ткани (c, d) – 3,98%, что составляет 0,16 л из 4,18 л (общей емкости легких), суммарный объем поражения – 32,65%. Контрольная КТ с оценкой объема поражения от 14.09.2021 – визуально (e), с помощью программы ИИ: объем интерстициального поражения легочной ткани (f, h) – 33,24%, что составляет 1,46 л из 4,40 л (общей емкости легких), объем кистозно-буллезной трансформации легочной ткани (g, h) – 6,41%, что составляет 0,28 л из 4,40 л (общей емкости легких), суммарный объем поражения – 39,65%. В период с 2017 по 2021 г. отмечается снижение ДСЛ на 18% (с 41% ДСЛ до 23% ДСЛ).

**Fig. 2. Patient L., 63 years old. IPF.** CT with an assessment of the extent of the lesion dated 21.01.2017 – visually (a), using the artificial intelligenc (AI) program: the volume of interstitial damage of the lung tissue (b, d) – 28.67%, which is 1.20 liters out of 4.18 liters (total lung capacity), the volume of cystic-bullous transformation of lung tissue (c, d) – 3.98%, which is 0.16 liters of 4.18 liters (total lung capacity), the total volume of the lesion is 32.65%. Control CT with an assessment of the extent of the lesion from 14.09.2021 – visually (e), using the AI program: the volume of interstitial damage to the lung tissue (f, h) – 33.24%, which is 1.46 liters out of 4.40 liters (total lung capacity), the volume of cystic-bullous transformation of lung tissue (g, h) – 6.41%, which is 0.28 liters of 4.40 liters (total lung capacity), the total lesion volume is 39.65%. In the period from 2017 to 2021, there is a decrease in DLCO by 18% (from 41% from D to 23% from D).

ния легочной ткани с вычленением диапазона плотностей, используемых как для COVID-19-поражения легких, так и для кистозно-эмфизематозного поражения, позволяя точно оценить степень распространенности интерстициальных и кистозных изменений при ИЛФ. Клинический пример №2 изображен на рис. 2.



**Рис. 3. Графические автопортреты Пушкина в разные периоды его жизни – старение и мудрость.**

**Fig. 3. The graphic image of life has been used at all times: Pushkin's graphic self-portraits – aging and the appearance of traits of wisdom.**

## Обсуждение

Идея использования программы ИИ оценки объема поражения легких, применяемой при острой интерстициальной пневмонии COVID-19 для прогрессирующих легочных фиброзов, лежит на поверхности, так как:

- использованию программы подсчета объема интерстициального поражения при COVID-19 обучено большое число рентгенологов, так как многие работали в госпиталях по лечению новой коронавирусной инфекции;
- программа характеризуется простотой подсчета и быстрой выполнения;
- использование одного диапазона плотностных показателей (от -200 до -730 HU) дает возможность стандартизации данных;
- при наличии данных в формате DICOM возможно проведение ретроспективного сравнения;
- программа выполняется у пациентов с прогрессирующими легочными фиброзами, находящихся в тяжелом состоянии, и в период инфекционного обострения (у которых невозможно оценить диффузионную способность легких);
- лучевые изменения однотипны при острой интерстициальной пневмонии (обострение) и постепенном фиброзном прогрессировании: появление/нарастание «матового стекла» и ретикуляции (паттерны, которые могут отражать как реверсивный процесс – острую интерстициальную пневмонию, так и неревсивный процесс – фиброзные варианты интерстициальных пневмоний) и требуют проведения мультидисциплинарного консилиума для определения тактики ведения пациента;
- возможность быстрого одновременного подсчета объема как интерстициального, так и кистозно-буллезного поражений, характерных для прогрессирующих легочных фиброзов, позволит более точно определить сохраненный объем легочной ткани, а следовательно, оценить прогноз течения заболевания;
- графическое изображение живого использовалось во все времена (рис. 3).

Дальнейшее изучение возможностей программ ИИ в оценке распространенности интерстициальных изменений при ФБЛ позволит ввести эту методику в алгоритм обследования больных, упрощая работу рентгенолога с одновременным повышением ее диагностической точности.

## Заключение

Опыт использования программ искусственного интеллекта для определения степени распространенности острой интерстициальной пневмонии при COVID-19 и эмфиземы

при хронической обструктивной болезни легких может быть применен для оценки прогрессирования хронических фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких, что важно для тактики ведения пациентов и своевременного назначения антифибротической терапии.

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

**Disclosure of interest.** The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest.

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

**Authors' contribution.** The author declares that her authorship complies with 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.

**Информированное согласие на публикацию.** Автор получила письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

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

**Благодарность.** Д.м.н., профессору М.М. Ильковичу и сотрудникам Института интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» за бесценный опыт мультидисциплинарных консилиумов в Клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких.

**Acknowledgements.** To Doctor of Medical Sciences, Professor M.M. Ilkovich and the staff of the Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University for the invaluable experience of multidisciplinary consultations at the Clinic of the Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases.

#### Список сокращений

ДСЛ – диффузионная способность легких  
ИИ – искусственный интеллект  
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

КТ – компьютерная томография  
ФБЛ – фиброзирующие болезни легких  
НУ (Hounsfield units) – единицы Хаунсфилда

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Inui S. Radiology: Cardiothoracic Imaging, 8 April 2020. Available at: <https://www.researchgate.net/journal/Radiology-Cardiothoracic-Imaging-2638-6135>. Accessed at: 24.02.2022.
- Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021;299(1):E177-86. DOI:10.1148/radiol.2021203153
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-27. DOI:10.1056/nejmoa1908681
- Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151). DOI:10.1183/16000617.0100-2018
- 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;183:788-824.
- Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Двораковская И.В., и др. Лучевая и морфологическая картина фиброзирующих болезней легких: от ранних признаков до исхода. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(2):89-98 [Speranskaya AA, Novikova LN, Dvorakovskaya IV, et al. Radiation and morphological picture of fibrosing lung diseases: from early signs to outcome. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;11(2):89-98 (in Russian)]. DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-2-89-98
- Maldonado F, Moua T, Rajagopalan S, et al. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;43(1):204-12. DOI:10.1183/09031936.00071812
- Jacob J, Bartholmai B, Rajagopalan S, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of automated computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J*. 2017;49:1601011. DOI:10.1183/13993003.01011-2016

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике

Д.С. Фомина<sup>1,2</sup>, О.А. Мухина<sup>1</sup>, М.С. Лебедкина<sup>2</sup>, М.К. Гаджиева<sup>1</sup>, Е.Н. Бобрикова<sup>1</sup>, Д.О. Синявкин<sup>1</sup>, В.В. Паршин<sup>1</sup>, А.А. Чернов<sup>1,3</sup>, А.С. Белевский<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В Руководстве Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААЦИ) по биологической терапии бронхиальной астмы (БА) сделан акцент на необходимости уточнения алгоритмов назначения биологических препаратов с выделением предикторов ответа и определением сроков его достижения с учетом коморбидности. Омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное анти-иммуноглобулин-Е(IgE)-антитело класса IgG1, используемое для лечения тяжелой рефрактерной атопической БА (АтБА) и целого ряда IgE-опосредованных заболеваний. Омализумаб имеет наибольший опыт применения по профилю «аллергология и иммунология». Важно, что детальное описание портретов пациентов-«неответчиков» позволит своевременно пересмотреть терапию и рационально планировать индивидуальный курс лечения, что является необходимым условием применения таргетной терапии. Используя рутинные методы, возможно провести оптимальное обследование для фенотипирования гетерогенной когорты пациентов с тяжелой БА.

**Цель.** Выявить предикторы отсутствия ответа на анти-IgE-терапию омализумабом пациентов с тяжелой АтБА и установить оптимальные сроки оценки эффективности с помощью ретроспективного анализа данных регистра по биологической терапии по профилю аллергологии и иммунологии в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** Ретроспективное одноцентровое регистровое исследование проводилось на базе специализированного референс-центра в период с июня 2017 по август 2021 г. Из клинико-динамической наблюдательной системы «Регистра биологической терапии по профилю аллергологии-иммунологии» отобраны 135 пациентов с тяжелой АтБА с причинно-значимой круглогодичной сенсibilизацией, получавших омализумаб в соответствии с рекомендациями актуальной версии GINA. Режим дозирования и кратность введения омализумаба соответствовали инструкции по применению препарата. Оценка эффективности терапии проводилась во временных точках 4, 6 и 12 мес. Пациенты в процессе терапии условно подразделялись на «ответчиков» и «неответчиков» по критериям: показатель по опроснику АСТ менее 19 и/или разница между инициальным показателем АСТ и данным показателем в динамике менее 3 баллов; данные функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 80%); сочетание двух перечисленных критериев. При статистической обработке данных использовались медиана, интерквартильный размах. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . При количественных сравнениях использован U-тест Манна-Уитни, анализ Краскела-Уоллиса, критерий  $\chi^2$  Фишера.

**Результаты.** Выделены разнородные подгруппы пациентов, отличающиеся по срокам недостижения ответа, а также достигающие критериев «неответчиков» на лечение, причем информативность модифицируемых и немодифицируемых факторов отличалась в разных точках динамического наблюдения. В ходе анализа сконструированы 2 профиля пациентов-«неответчиков», при совмещении которых выявлены наиболее значимые предикторы «неответа». Один из клинических фенотипов, а именно сочетание тяжелой АтБА с триадой Самтера, соответствовал характеристикам пациента-«неответчика» при переключении на другие биологические препараты: возраст дебюта около 30 лет, женский пол, тяжелые обострения БА при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и высокий уровень эозинофилии.

**Заключение.** Полученные данные являются по сути рекомендациями для назначения анти-IgE-терапии пациентам с тяжелой АтБА в реальной клинической практике и иллюстрируют гипотезу патогенетической гетерогенности тяжелой БА с феноменом перекрывающихся фенотипов.

**Ключевые слова:** анти-IgE-терапия, омализумаб, предикторы «неответа», тяжелая атопическая астма

**Для цитирования:** Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Гаджиева М.К., Бобрикова Е.Н., Синявкин Д.О., Паршин В.В., Чернов А.А., Белевский А.С. Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2022;94(3):413–419. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201437

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фомина Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)196-19-54; e-mail: daria\_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

**Мухина Ольга Алексеевна** – врач – аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-3794-4991

**Лебедкина Марина Сергеевна** – клин. ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9545-4720

**Гаджиева Мирана Курбановна** – врач – аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-8899-0851

**Бобрикова Елена Николаевна** – зав. консультационно-диагностическим отделением Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-6534-5902

✉ **Daria S. Fomina.** E-mail: daria\_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

**Olga A. Mukhina.** ORCID: 0000-0002-3794-4991

**Marina S. Lebedkina.** ORCID: 0000-0002-9545-4720

**Mirada K. Gadzhieva.** ORCID: 0000-0001-8899-0851

**Elena N. Bobrikova.** ORCID: 0000-0002-6534-5902

## Analysis of predictors of response to anti-IgE therapy in patients with severe atopic bronchial asthma in real clinical practice

Daria S. Fomina<sup>1,2</sup>, Olga A. Mukhina<sup>1</sup>, Marina S. Lebedkina<sup>1</sup>, Mirada K. Gadzhieva<sup>1</sup>, Elena N. Bobrikova<sup>1</sup>, Dmitry O. Sinyavkin<sup>1</sup>, Vasilii V. Parshin<sup>1</sup>, Anton A. Chernov<sup>1,3</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>4</sup>

<sup>1</sup>City Clinic Hospital №52, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** Guidelines on Biological Therapy for Bronchial Asthma of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) identified a number of controversial issues for additional outcome analysis using randomized clinical trials and data from routine clinical practice. In particular, there is unmet need to clarify algorithms for prescribing biologicals using predictor's of response and its timing, taking into account risk factors and multimorbidity. Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody of IgG1 class used for the treatment of severe refractory atopic bronchial asthma (BA) and a variety of IgE-mediated diseases. Among biological agents, this "pioneer molecule" has the greatest experience in the "allergology and immunology" profile. Detailed description of the "nonresponders" portraits will allow to perform the therapy response assessment on time and facilitate rational planning of individual therapy, which is a prerequisite for biologicals era. Using only routine methods, it is possible to perform initial and dynamic screening to phenotype a heterogeneous cohort of patients with severe asthma and chose the optimal strategy.

**Aim.** To identify predictors of nonresponse to omalizumab anti-IgE therapy in patients with severe atopic BA and to establish optimal timing of efficacy assessment using retrospective analysis of data from the Biologic Therapy Registry of Allergology and Immunology in routine clinical practice.

**Materials and methods.** A retrospective single-center registry study was conducted at the Allergy and Immunology Reference Center from June 2017 to August 2021. 135 patients with severe BA, with confirmed perennial sensitization, who received omalizumab according to the recommendations of the current version of GINA, were selected from the clinical and dynamic observational system (registry). Dosing regimen and administration frequency of omalizumab were determined in accordance with the instructions for the drug. Assessment of therapy efficacy was performed at the time point 4, 6 and 12 months. Patients were subgrouped into "responders" and "non-responders" according to the following criteria: ACT score less than 19 and/or difference between initial ACT score in dynamics less than 3 points; forced expiratory volume in the first second less than 80%; combination of these two criteria. Nonparametric methods of descriptive statistics were used in data processing: median, interquartile range. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ . Mann–Whitney U-test, Kruskal–Wallis one-way analysis of variance, and Fisher's  $\chi^2$  test were used to compare quantitative characteristics.

**Results.** Heterogeneous subgroups of patients differing in reaching the criteria of "non-responders" to treatment were identified; the informativity of modifiable and unmodifiable factors differed at time-points of dynamic observation. In the differential analysis, two profiles of "nonresponders" were defined in combination with the most significant predictors of "nonresponse" to omalizumab. According to the data obtained, one of the clinical phenotypes, namely the combination of severe asthma with the Samter's triad, corresponded to the characteristics of the patient "nonresponders": age of onset is about 30 years, females, severe exacerbations of BA while taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, accompanied with high levels of eosinophilia.

**Conclusion.** The data obtained illustrates the hypothesis of pathogenetic heterogeneity of severe BA with the phenomenon of overlapping phenotypes and can serve as an additional orienteer for creating the individual plan of anti-IgE therapy in real clinical practice.

**Keywords:** anti-IgE therapy, omalizumab, predictors of non-response, severe atopic asthma

**For citation:** Fomina DS, Mukhina OA, Lebedkina MS, Gadzhieva MK, Bobrikova EN, Sinyavkin DO, Parshin VV, Chernov AA, Belevskiy AS. Analysis of predictors of response to anti-IgE therapy in patients with severe atopic bronchial asthma in real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):413–419. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201437

### Введение

Последние несколько десятилетий признано, что бронхиальная астма (БА) базируется на гетерогенных состояниях, приводящих к общим симптомам. Выделение различных фенотипов привело к разработке инновационных подходов к стратификации пациентов с тяжелой БА. Пять биологических препаратов (БП), блокирующих определенные иммунологические механизмы, в настоящий момент доступны на 5-й ступени терапии [1] тяжелой неконтролируемой БА: омализумаб – анти-иммуноглобулин-Е (IgE), меполизумаб и реслизумаб – анти-интерлейкин-Е (ИЛ)-5, бенрализумаб ИЛ-5 (ИЛ-5R $\alpha$ ), дупилумаб (двойной ингибитор ИЛ-4, 13).

В Руководстве Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) по применению БП

отмечена актуальность изучения характеристик пациентов-«ответчиков», субоптимальных реакций на терапию, определения предикторов отсутствия ответа, его сроков, продолжительности лечения, разработки правил переключения с одного БП на другой [2]. По заключению Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, выявление мультиморбидности – неотъемлемая часть лечения тяжелой БА, а мультиморбидные с БА заболевания являются независимыми предикторами ее исходов [3].

В рамках IgE-ассоциированного концепта нюансы биологической терапии, включая мультиморбидный статус, наиболее широко освещены при терапии омализумабом [4]. Омализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, полученное методами рекомбинант-

**Синявкин Дмитрий Ованесович** – зав. отд-нием клинико-диагностической лаборатории №1 ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-9222-7987

**Паршин Василий Владимирович** – врач-рентгенолог, зав. рентгеновским отд-нием ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0003-3783-3412

**Чернов Антон Александрович** – врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ №52, мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6209-387X

**Белевский Андрей Станиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6050-724X

**Dmitry O. Sinyavkin.** ORCID: 0000-0002-9222-7987

**Vasilii V. Parshin.** ORCID: 0000-0003-3783-3412

**Anton A. Chernov.** ORCID: 0000-0001-6209-387X

**Andrey S. Belevskiy.** ORCID: 0000-0001-6050-724X

ной ДНК, точнее антитело IgG1, которое связывает свободный циркулирующий IgE [4]. Омализумаб зарегистрирован в Российской Федерации по следующим показаниям: персистирующая atopическая БА (АтБА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у пациентов в возрасте 6 лет и старше, и по другим показаниям\*.

Влияние мультиморбидности на эффективность терапии омализумабом носит противоречивый характер. Опубликованы данные, что среди пациентов, у которых симптомы АтБА плохо контролируются или контролируются частично, более высокую статистически значимую распространенность имеют такие заболевания, как ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический полипозный риносинусит (ХПРС), хронические заболевания легких, ассоциированные с курением, непереносимость ацетилсалициловой кислоты и психические расстройства [5]. Однако другие авторы сообщают об одинаковой эффективности омализумаба среди пациентов как с сопутствующими, так и без сопутствующих заболеваний [6]. В руководстве ЕААСИ по биологической терапии подчеркнута нехватка данных об эффективности использования омализумаба среди пациентов с коморбидным статусом для лечения тяжелой АтБА [4].

## Материалы и методы

Ретроспективное одноцентровое регистровое исследование проводилось на базе специализированного референс-центра аллергологии и иммунологии в период с июня 2017 по август 2021 г. На основании анализа данных из клинико-динамической наблюдательной системы отобраны 135 пациентов с тяжелой АтБА, с причинно-значимой круглогодичной сенсibilизацией, получавших омализумаб в соответствии с актуальной версией рекомендаций GINA [1]. Отбор пациентов проводился на основании заключения профильной комиссии. До представления пациента комиссии больным в обязательном порядке проводилось комплексное обследование, попытка нивелирования факторов недостижения контроля на ингаляционной терапии, уточнение актуального спектра сенсibilизации, уровня общего IgE, функциональные исследования, лабораторные параметры, включающие уровень эозинофилов крови, компьютерная томография и консультации смежных специалистов, если это было необходимо.

Критерии включения:

- 1) наличие тяжелой БА, симптомы которой остаются неконтролируемыми, несмотря на применение высоких доз иГКС в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами;
- 2) наличие по крайней мере 2 (и более) обострений, требующих применения системных ГКС в течение минимум 3 дней, или госпитализации за год до начала терапии омализумабом;
- 3) подтвержденная круглогодичная сенсibilизация (бытовая, эпидермальная, грибковая) методами кожного тестирования и/или определением специфических IgE в сыворотке крови.

Критерии невключения:

- 1) отсутствие подтвержденной круглогодичной сенсibilизации;
- 2) наличие у пациента зарегистрированных побочных явлений при введении омализумаба в других центрах;

- 3) соотношение массы тела (кг) и уровня общего IgE в сыворотке, исходно находящееся вне рекомендованного режима дозирования омализумаба (табличные значения для расчета дозы).

Режим дозирования омализумаба определялся с учетом инициального уровня общего IgE и массы тела согласно табличным значениям в инструкции по применению препарата. Пациенты получали инъекции омализумаба в Центре согласно режиму, определенному на старте терапии (1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед). Один раз в 4 нед производилась оценка проводимой терапии с помощью заполнения опросника АСТ (Asthma Control Test), проведения спирометрии с определением уровня объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Данные о пациентах на всех визитах заносились в «Динамическую систему наблюдения по применению биологической терапии». Оценка эффективности терапии проводилась в следующие сроки: 4, 6 и 12 мес. При ведении регистра учитывалось наличие у когорты пациентов Т2-коморбидностей: аллергического ринита/аллергического конъюнктивита (АР+АК), atopического дерматита, хронической крапивницы, перекрестной и истинной пищевой аллергии, ХПРС, а также модифицируемых коморбидных факторов: ожирения, неконтролируемой ГЭРБ, курения; кроме того, уточнялось наличие непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Пациенты, получавшие омализумаб, условно дифференцировались как «ответчики» и «неответчики». Для первичного отбора отсутствия ответа на омализумаб использованы следующие критерии [1]:

- 1) показатель по опроснику АСТ менее 19 и/или разница между инициальным показателем АСТ и данным показателем в динамике менее 3 баллов;
- 2) данные функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub> менее 80%);
- 3) сочетание двух перечисленных критериев.

При отсутствии эффективности анти-IgE-терапии на определенных временных промежутках (в зависимости от клинической ситуации) пациентам назначалась другая биологическая терапия вместо омализумаба. Всего на другой БП переключены 15 пациентов: 6 – на меполизумаб, 3 – на бенрализумаб, 1 – на реслизумаб, 5 – на дупилумаб.

**Статистические методы.** При ненормальном распределении выборки использовались непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе «IBM SPSS STATISTICS V-22». При сравнении количественных характеристик был использован U-тест Манна–Уитни, а также односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для сравнения качественных характеристик – критерий  $\chi^2$  Фишера.

## Результаты

В табл. 1 представлены характеристики пациентов с тяжелой АтБА, получавших анти-IgE-терапию омализумабом. В исследуемой группе (135 человек) преобладали женщины (70%), длительность тяжелой БА определялась по продолжительности приема высоких доз иГКС и/или системных ГКС и в среднем составляла 12 лет. Ожирение, курение встречались у каждого 5-го пациента, а у 12% пациентов определялась непереносимость НПВП.

Для определения мультиморбидного фенотипа представлена характеристика сочетаний Т2-ассоциированных

\*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата омализумаб (ЛСР-000082 с изм. от 04.10.2021, ЛП-004376 с изм. от 21.05.2021, ЛП-006487 с изм. от 24.05.2021). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Ссылка активна на 10.03.2022

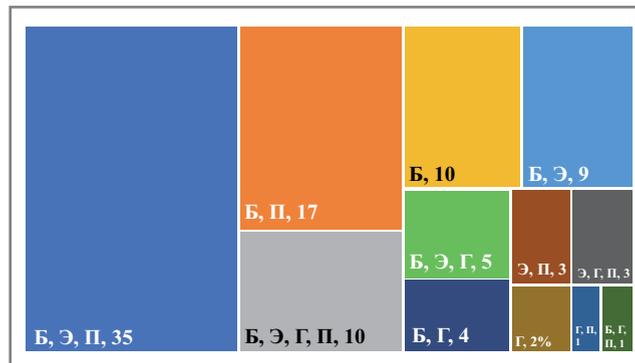
**Таблица 1.** Характеристики пациентов с тяжелой АтБА, получающих анти-IgE-терапию омализумабом**Table 1.** Characteristics of patients with severe atopic asthma receiving anti-IgE therapy with omalizumab

Признак	Значение
Возраст/медиана (q1–q3)	49 (39–58) лет
Возраст/среднее (ст. откл.)	50 (14)
ИМТ/медиана (q1–q3)	27 (17–43)
ИМТ/среднее (ст. откл.)	27 (6)
ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup>	26%
НПВП-непереносимость	16,9%
Пол, %:	
мужчины	31,6
женщины	68,4
Эозинофилы (старт терапии)/медиана (q1–q3)	210 (100–496)/мкл
Среднее (ст. откл.)	309 (272)/мкл
Эозинофилы (окончание терапии)/медиана (q1–q3)	300 (170–433)/мкл
Среднее (ст. откл.)	343 (290)/мкл
IgE (старт терапии)/медиана (q1–q3)	280 (116–432) кЕ/л
Среднее (ст. откл.)	331 (310) кЕ/л
IgE (окончание терапии)/медиана (q1–q3)	390 (204–593) кЕ/л
Среднее (ст. откл.)	529 (702) кЕ/л
ОФВ <sub>1</sub> , % от должных величин (старт терапии)/медиана (q1–q3)	76 (59–90)%
Среднее (ст. откл.)	75 (23)%
ОФВ <sub>1</sub> , % от должных величин (окончание терапии)/медиана (q1–q3)	77 (60–90)%
Среднее (ст. откл.)	78 (24)%
Дебют заболевания/медиана (q1–q3)	28 (25–64) лет
Дебют заболевания /среднее (ст. откл.)	29 (18)
Длительность высоких доз иГКС терапии/медиана (q1–q3) = = длительность тяжелой БА	12 (4–21) лет
Среднее (ст. откл.)	14 (8)
Курение	18%
Ожирение	26%
ГЭРБ	6,7%

заболеваний в исследуемой группе пациентов (рис. 1). Все больные с тяжелой АтБА страдали АР+АК, 30% пациентов имели ХПРС. У 13,4% пациентов диагностированы одновременно 3 и более Т2-ассоциированных заболеваний.

У большинства пациентов сенсibilизирующие агенты представлены набором из нескольких факторов (рис. 2). Почти у 1/2 пациентов имелось одновременно 3 сенсibilизирующих агента, а у 10% – 4. Наиболее распространенным типом сенсibilизации была бытовая (89%). Грибковая сенсibilизация определена у 26% пациентов. В 12% случаев сенсibilизация БА представлена в моноварианте: бытовая (10%), грибковая (2%).

Несмотря на общую положительную клиническую динамику, у пациентов с тяжелой АтБА, находившихся на

**Рис. 1.** Т2-ассоциированные заболевания у пациентов с АтБА, получавших анти-IgE-терапию омализумабом (%).**Fig 1.** T2-associated diseases in patients with atopic bronchial asthma who received anti-IgE therapy with omalizumab (%).**Рис. 2.** Варианты сочетания типов сенсibilизации у пациентов с БА, получавших анти-IgE-терапию омализумабом (%).

Примечание. Б – бытовая сенсibilизация, Э – эпидермальная сенсibilизация, Г – грибковая сенсibilизация, П – пыльцевая сенсibilизация.

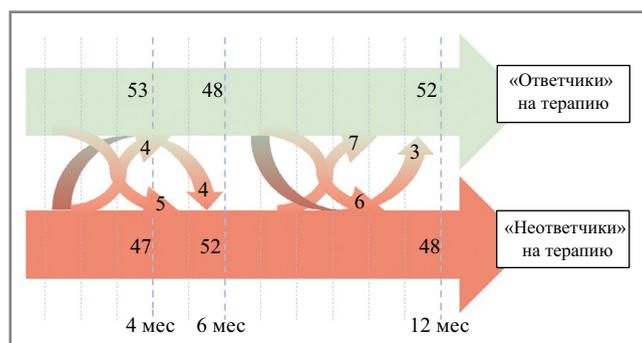
**Fig 2.** Options for combining types of sensitization in patients with bronchial asthma who received anti-IgE therapy with omalizumab (%).**Таблица 2.** Пациенты, которые не ответили на терапию омализумабом (%)**Table 2.** Patients who did not respond to omalizumab therapy (%)

Критерий эффективности	4 мес	6 мес	12 мес
Достижение АСТ 19 баллов и более	47	52	48
Разница в АСТ 3 балла и более в сравнении со стартом терапии	43	50	35
Достижение ОФВ <sub>1</sub> более 80%	48	51	48
Комбинация ОФВ <sub>1</sub> более 80%+АСТ 19 и более	72	71	76

терапии омализумабом в течение года, оставались «неответчиками» на лечение по разным критериям эффективности. Процент «неответчиков» представлен в табл. 2.

Каждый месяц с момента старта терапии небольшая доля пациентов становилась «ответчиками»/«неответчиками», изменяя свой статус: 4% пациентов – каждый месяц до 6-го месяца терапии; 8% пациентов – после полугода терапии (рис. 3).

Через 4 мес после старта терапии достоверно влияли на снижение эффективности омализумаба (АСТ-тест 19 и более, ОФВ<sub>1</sub> более 80%) следующие факторы: курение, более старший возраст пациентов (медиана – 54 года). Большая продолжительность терапии ГКС (медиана – 12 лет vs



**Рис. 3.** Частота перехода пациентов между категориями «ответчиков» и «неответчиков» на анти-IgE-терапии омализумабом (%).

**Fig. 3.** Frequency of transition of patients between categories of "responders" and "non-responders" on anti-IgE therapy with omalizumab (%).

8,5 года), свидетельствующая о большом стаже тяжелой БА, влияла на наличие ответа по показателю эффективности – АСТ 19 и более; сочетание 3 и более типов сенсibilизации у одного пациента снижало шанс ответа на терапию по критерию АСТ-тест «+3 и более» в сравнении со стартом.

Через 6 мес после старта терапии на снижение эффективности омализумаба (АСТ-тест 19 и более, ОФВ<sub>1</sub> более 80%) влияли: старший возраст (медиана – 58 лет), а также женский пол. Ожирение, ХПРС, более поздний дебют БА на этом временном промежутке способствовали тенденции к снижению уровня ответа на терапию.

Через 12 мес после старта терапии достоверно сказывались на снижении эффективности омализумаба (АСТ-тест 19 и более, ОФВ<sub>1</sub> более 80%) ХПРС, ожирение, возраст. Перекрестная пищевая аллергия, курение достоверно снижали ответ на терапию по критерию АСТ-тест «+3 и более» в сравнении с моментом инициации биологической терапии. Высокий уровень IgE, женский пол, НПВП-непереносимость, а также поздний дебют БА имели тенденцию к снижению уровня ответа на терапию через 12 мес после старта.

Таким образом, можно выделить модифицируемые факторы, влияющие на отсутствие ответа на терапию омализумабом на разных этапах: курение, ожирение, уровень IgE, обострения ХПРС.

Наиболее структурно выглядит **профиль пациента** с АтБА с неэффективной терапией омализумабом через год после старта. Это пациент среднего возраста, с индексом массы тела (ИМТ) более 30, наличием ХПРС, возможно – НПВП-непереносимостью, а также с поздним дебютом БА.

У 15 (11%) пациентов в реальной клинической практике совершен переход с терапии омализумабом на другие БП. В **табл. 3** указаны достоверные отличия между пациентами с осуществленным переходом на другой БП и пациентами, оставшимися на терапии омализумабом.

Пациентам с БА осуществлялся переход на другой вид терапии из-за отсутствия эффективности терапии омализумабом: эти пациенты не достигали контроля по данным АСТ-теста на момент перехода, имели достоверно более высокий уровень эозинофилов, среди них чаще встречались ХПРС, НПВП-непереносимость, курение, грибковый тип сенсibilизации.

## Обсуждение

Представленные результаты получены при анализе достаточно объемной когорты больных (135 человек) в масштабах реальной клинической практики. Информация

**Таблица 3.** Характеристики пациентов, которым осуществлен переход на другой тип биологической терапии при минимальном курсе лечения 16 нед

**Table 3.** Characteristics of patients who switched to another type of biological therapy with a minimum course of treatment of 16 weeks

Характеристики	Переход с терапии омализумабом (n=15)	Продолжение терапии омализумабом (n=130)	P
АСТ на момент перехода, баллы	16 (11–20)	20 (16–23)	0,04
Эозинофилы до терапии, ед/мкл	460 (200–680)	200 (100–418)	0,04
Эозинофилы на момент перехода, ед/мкл	680 (350–841)	283 (130–378)	<0,001
Пищевая истинная аллергия, асб. (%)	3 (20)	5 (4)	0,014
ХПРС, асб. (%)	11 (73)	30 (25)	<0,001
НПВП-непереносимость, асб. (%)	7 (47)	16 (13)	0,001
Грибковая сенсibilизация, асб. (%)	7 (47)	28 (23)	0,05
Курение, асб. (%)	7 (47)	17 (14)	0,002

данного регистрового исследования полезна для процесса реализации персонализированного подхода при применении анти-IgE-терапии.

Полученные данные по оптимальному сроку оценки ответа на омализумаб и решению вопроса о прекращении/переключении данного вида лечения совпадают с мнением большинства экспертов и определяются как год со старта терапии при дополнительном контроле на 16 и 24-й неделях. Это мнение находит свое логическое подтверждение в данных **табл. 2**, **рис. 3**. Согласно **табл. 2** процент больных, прекративших терапию омализумабом, в одинаковых долях снижался и равномерно распределялся в течение года. Это косвенно подтверждают данные **рис. 3**. Колебания перехода из группы «ответчиков» в группу «неответчиков» и обратно были примерно одинаковыми на первых 2 этапах, а к концу года переход в зону «ответа» был в 2 раза выше, чем переход в зону «неответа». Однако при применении таргетных БП, в частности омализумаба, необходимо учитывать рентабельность столь длительных сроков лечения [2], поэтому определение предикторов «неответа» на более ранних сроках контроля является выгодным как с клинической, так и экономической точек зрения.

При описании профилей пациентов-«неответчиков» отмечены как модифицируемые, так и немодифицируемые характеристики. Вся группа получавших омализумаб отражала статистически доказанный факт «гендерного сдвига» в сторону женского пола после начала полового созревания у мультиморбидных пациентов, у которых одновременно присутствуют хронический АР и БА [7].

Примерно 1/3 (30,2%) пациентов исследуемой когорты страдали ХПРС, причем в профиле больных, переключенных на другой БП, отмечался высокий уровень эозинофилии и НПВП-непереносимости. По данным литературы, среди

пациентов с ХПРС примерно 30% имеют БА и 15% – непереносимость НПВП; ХПРС связан с тяжелой АтБА и считается предиктором высокой частоты обострений и резистентности к терапии. У большинства (80%) пациентов патогенез ХПРС характеризуется выраженным локальным эозинофильным воспалением с высокой продукцией ИЛ-5 и тканевого IgE [8, 9]. Омализумаб эффективен при лечении БА в сочетании с ХПРС, но определенная часть пациентов не отвечает на терапию [10].

А. Fitzpatrick и соавт. считают, что для сочетания тяжелой БА и ХПРС чаще всего характерны 3 фенотипа: аллергическая астма с ранним/детским дебютом, эозинофильная астма с поздним/взрослым дебютом и аспириносвязанное респираторное заболевание (АСРЗ) [11]. Третий фенотип практически повторяет профиль пациента из группы переключения биологической терапии: возраст дебюта около 30 лет, распространенность среди женщин, тяжелые обострения БА при приеме НПВП и высокий уровень эозинофилии.

В нашей работе гиперэозинофилия статистически достоверно проявила себя при анализе группы «переключения» (см. табл. 3). Принято считать, что повышение уровня эозинофилов в крови или мокроте связано с частыми обострениями БА и тяжестью заболевания и используется для принятия терапевтических решений. Центральная фигура в биологии эозинофилов ИЛ-5 часто коэкспрессируется с другими цитокинами Т2, включая ИЛ-4 и 13, и у лиц с атопией связана с повышенным продуцированием IgE [2]. Это перекрытие между ключевыми патогенетическими путями ужесточает выбор БП для фенотипа эозинофильной астмы [1]. В недавно проведенном исследовании STELLAIR показано, что ответ на омализумаб у пациентов с тяжелой АтБА не зависит от эозинофилов крови, он столь же эффективен у пациентов с «высокими» эозинофилами ( $\geq 300$  кл/мкл), как и в случае низких эозинофилов ( $< 300$  кл/мкл), поэтому изолированно ориентироваться на этот биологический маркер в этом случае не представляется возможным [12]. Возможно, его необходимо комбинировать в сочетании с дополнительными характеристиками и факторами.

Роль IgE-опосредованных аллергических реакций при АСРЗ тоже не ясна. Известно, что до 40% людей с БА страдают триадой Самтера: БА, чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и носовые полипы, а 30% из этой группы пациентов имеют IgE к экологическим аллергенам. Известно, что АСРЗ может существовать как с атопией, так и без нее [13]. В отличие от вышеупомянутого фенотипа с детским дебютом АСРЗ связано преимущественно не с цитокином типа 2 опосредованного заболевания, а с нарушением регуляции липидных медиаторов. В профиле пациента-«неответчика» непереносимость НПВП помимо ХПРС предположительно связана с грибковой сенсибилизацией и ожирением.

Известно, что в случае тяжелой неконтролируемой АтБА моносенсибилизация встречается крайне редко [14]; это еще раз подтверждает обсуждаемые данные. Большинство пациентов когорты имели одновременно по 3 и 4 сенсибилизирующих агента (см. рис. 2). Грибковая сенсибилизация присутствовала в разных сочетаниях у 26% пациентов, в том числе у 2% – в моноварианте. Сенсибилизации к плесневым грибам (СПГ) и грибам рода *Aspergillus* (СГА) являются важными средовыми, характерными для промышленных мегаполисов факторами риска развития неконтролируемого течения АтБА [15].

Омализумаб – эффективное средство лечения БА с СПГ, приводящее к устойчивому улучшению симптомов и снижению числа обострений в течение 24 мес. Данные по эффективности БП при СГА малочисленны [16].

К легко распознаваемым, но трудно поддающимся модификации факторам тяжелой БА с плохим контролем и высоким риском обострений в профиле «неответчиков» принадлежат ожирение и курение. Вопрос эффективности омализумаба у пациентов с АтБА и ожирением нуждается в дальнейшем, более углубленном исследовании, так как только часть пациентов не отвечает на анти-IgE-лечение. Наличие ожирения приводит к снижению эффективности лечения омализумабом. Действие адипокинов и провоспалительных цитокинов, участвующих в деполаризации макрофагов, выделяемых жировой тканью, может способствовать гиперреактивности бронхов с дальнейшим воспалением дыхательных путей при действии определенных триггеров. С. Gu и соавт. в своем письме к редактору определяют ИМТ как критический биологический фактор, который значительно влияет на результаты лечения омализумабом, и предполагают потенциальное использование ИМТ в качестве прогностического биомаркера лечения омализумабом. Авторы в группе «неответчиков» определили высокий уровень в крови долгоживущих CD4+ и CM T-клеток, связанный с ИМТ, которые могут поддерживать хроническое воспаление бронхов в ответ на круглогодичные аллергены [17].

Курение является зачастую критерием исключения пациента из клинических исследований, данных об эффективности биологической терапии среди нынешних и бывших курильщиков с хроническими заболеваниями дыхательной системы недостаточно. Данные итальянского регистрового исследования пациентов с тяжелой БА, получавших омализумаб, показали, что бывшие и настоящие курильщики со стажем более 10 пачка/лет были склонны использовать больше короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, чем некурящие пациенты, несмотря на лечение омализумабом [18].

В рамках принципов точной медицины «излечимые признаки» должны быть идентифицированы и управляемы [2]. Анализ профиля «неответчика» на анти-IgE-терапию еще раз подчеркнул важность контроля индивидуального микробиологического гомеостаза пациента. В частности, при выделении *Staphylococcus aureus* в назальных секретах при ХПРС определяется энтеротоксин – специфический IgE, который связан с интенсивным эозинофильным воспалением, высокой концентрацией IgE и тяжелой коморбидной БА, а сериновый протеазоподобный белок D и другие близкородственные протеиназы, секретируемые *S. aureus*, служат индукторами аллергической БА [10]. Кроме того, вместе с определением СПГ необходимо исключать СГА; при ожирении специфически меняется микробиота кишечника, а курение вызывает дисбиоз слизистых бронхов.

Объединенный профиль пациента-«неответчика» при наличии всех признаков может подсказать, как провести целевой подбор на терапию омализумабом, составить индивидуальный план процесса нейтрализации модифицируемых признаков и коморбидных состояний, включая принцип мультидисциплинарного подхода, тем самым подготовив пациента к следующему этапу лечения, либо добиться контролируемого течения и исключить необходимость в эскалационных схемах терапии.

## Заключение

Из анализа предикторов отсутствия ответа на терапию омализумабом может следовать, что тяжелая неконтролируемая БА выходит за рамки клинических фенотипов, и в этом немаловажную роль играет влияние факторов окружающей среды на индивидуальные особенности организма пациента. Смена статуса пациента с тяжелой неконтролируемой АтБА на фоне анти-IgE-терапии из «ответчика» в

«неответчика» и обратно и спектр предикторов «неответа», гетерогенно влияющих на воспалительный эндотип, иллюстрируют гипотезу о гетерогенности БА с феноменом переключаются фенотипов [19].

Для дальнейшего развития клинических регистровых исследований биологической терапии, основанных на реальной клинической практике, необходимо повышение статистической мощности анализа гетерогенных наборов данных.

**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 author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

АК – аллергический конъюнктивит  
 АР – аллергический ринит  
 АСРЗ – аспиринсвязанное респираторное заболевание  
 АтБА – атопическая бронхиальная астма  
 БА – бронхиальная астма  
 БП – биологический препарат  
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
 ИЛ – интелейкин

ИМТ – индекс массы тела  
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 СГА – сенсибилизация к грибам рода *Aspergillus*  
 СПГ – сенсибилизация к плесневым грибам  
 ХПРС – хронический полипозный риносинусит  
 АСТ – опросник «Asthma Control Test»  
 IgE – иммуноглобулин E

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gina Main Report, 2021. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> Accessed: 10.20.2022.
- Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44. DOI:10.1111/all.14425
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Euro Respir J*. 2014;43(2):343-73. DOI:10.1183/09031936.00202013
- Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-42. DOI:10.1111/all.14221
- Frix AN, Schleich F, Paulus V, et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113944. DOI:10.1016/j.bcp.2020.113944
- Carpagnano GE, Pelaia C, D'Amato M, et al. Switching from omalizumab to mepolizumab: real-life experience from Southern Italy. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620929231. DOI:10.1177/1753466620929231
- Keller T, Hohmann C, Standl M, et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty – a study by MeDALL. *Allergy*. 2018;73(3):602-14. DOI:10.1111/all.13312
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:607-14. DOI:10.1067/mai.2001.112374
- Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax*. 2000;55(Suppl. 2):S79-83. DOI:10.1136/thorax.55.suppl\_2.s79
- Castagnoli R, Licari A, Brambilla I, et al. An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(12):1197-205. DOI:10.1080/17476348.2020.1812388
- Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes – how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):901-8. DOI:10.1016/j.jaip.2017.05.015
- Humbert M, Taillé C, Mala L, et al; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702523. DOI:10.1183/13993003.02523-2017
- Erdogan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):442-8. DOI:10.1016/j.aller.2014.07.008
- Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227-44 [Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological drug for the treatment of severe bronchial asthma of the T2-endotype. *Pulmonology*. 2020;30(2):227-44 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244
- Wark P, Hussaini S, Holder C, et al. Omalizumab Is an Effective Intervention in Severe Asthma with Fungal Sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3428-33.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2020.05.055
- Pizzimenti S, Bussolino C, Badiu I, Rolla G. Itraconazole as 'bridge therapy' to anti-IgE in a patient with severe asthma with fungal sensitisation. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012008462. DOI:10.1136/bcr-2012-008462
- Gu C, Upchurch K, Mamaril-Davis J, et al. Obesity influences the outcomes of anti-IgE (omalizumab) therapy of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(10):1196-9. DOI:10.1111/cea.13696
- Sposato B, Scalese M, Latorre M, et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience. *Respir Med*. 2016;119:141-9. DOI:10.1016/j.rmed.2016.09.005
- Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379-92. DOI:10.1016/j.jaip.2019.03.008

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Дифференциальный диагноз пневмонии при назальной ликворее в условиях пандемии COVID-19. Клиническое наблюдение

Н.А. Черникова<sup>✉</sup>, Е.В. Шелеско, О.И. Шарипов, О.Н. Ершова, П.Л. Калинин, М.А. Кутин, Д.В. Фомичев

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Назальная ликворея – истечение цереброспинальной жидкости из ликворных пространств полости черепа в полость носа или околоносовые пазухи вследствие наличия врожденного или приобретенного дефекта костей основания черепа и мозговых оболочек различной этиологии. Назальная ликворея приводит к потенциально смертельным осложнениям: менингит, менингоэнцефалит, пневмоцефалия, абсцесс мозга. Также при назальной ликворее возможно возникновение менее опасных осложнений: аспирационной бронхопневмонии и гастрита. В статье приводится случай аспирационной пневмонии у 2 пациентов с назальной ликвореей, проходивших лечение в ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» во время пандемии COVID-19. Оба пациента отмечали профузный характер назальной ликвореи, жаловались на кашель в горизонтальном положении. В обоих случаях в ходе выполнения полимеразной цепной реакции РНК вируса (SARS-CoV-2) не обнаружена. Антитела (иммуноглобулин G, иммуноглобулин M) к коронавирусу не выявлены. На компьютерной томографии органов грудной клетки в обоих случаях выявлены участки затемнения по типу «матового стекла». Так как данных в пользу коронавирусной инфекции не получено (отрицательные тесты на коронавирус, отсутствие антител), изменения в легких интерпретированы как следствие постоянной аспирации ликвора. Пациентов госпитализировали в отдельную палату. Обоим пациентам проведена эндоскопическая эндоназальная пластика дефекта основания черепа. Послеоперационный период в обоих случаях протекал без особенностей. В обоих случаях пациенты выполнили через месяц компьютерную томографию органов грудной клетки. На снимках признаки пневмонии полностью регрессировали.

**Ключевые слова:** назальная ликворея, дефект основания черепа, аспирационная пневмония, основание черепа

**Для цитирования:** Черникова Н.А., Шелеско Е.В., Шарипов О.И., Ершова О.Н., Калинин П.Л., Кутин М.А., Фомичев Д.В. Дифференциальный диагноз пневмонии при назальной ликворее в условиях пандемии COVID-19. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(3):420–426. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201404

CASE REPORT

## Differential diagnosis of pneumonia as a complication of nasal liquorrhea in the context of the COVID-19 pandemic: Case report

Nadezhda A. Chernikova<sup>✉</sup>, Elizaveta V. Shelesko, Oleg I. Sharipov, Olga N. Ershova, Pavel L. Kalinin, Maxim A. Kutin, Dmitry V. Fomichev

Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

## Abstract

Nasal liquorrhea – the outflow of cerebrospinal fluid from the cerebrospinal fluid spaces of the cranial cavity into the nasal cavity or paranasal sinuses due to the presence of a congenital or acquired defect in the bones of the skull base and meninges of various etiologies. Nasal liquorrhea leads to potentially fatal complications: meningitis, meningoencephalitis, pneumocephalus, brain abscess. Also, with nasal liquorrhea, less dangerous complications may occur: aspiration bronchopneumonia and gastritis. The article presents a case of aspiration pneumonia in two patients with nasal liquorrhea treated at the Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery during the COVID-19 pandemic. Both patients noted the profuse nature of the nasal liquorrhea, complained of coughing in a horizontal position. In both cases, no RNA virus (SARS-CoV-2) was detected during the polymerase chain reaction. Antibodies (IgG, M) to coronavirus were not detected. Computed tomography of the chest organs in both cases revealed areas of frosted glass darkening. Since no data was obtained for coronavirus infection (negative tests for coronavirus, lack of antibodies), changes in the lungs were interpreted as a consequence of constant aspiration of CSF. The patients were admitted to a separate ward. Both patients underwent endoscopic endonasal plasty of the skull base defect. The postoperative period in both cases was uneventful. In both cases, the patients underwent computer tomography scan of the chest organs one month later. On the photographs, the signs of pneumonia completely regressed.

**Keywords:** nasal liquorrhea, skull base defect, aspiration pneumonia, skull base

**For citation:** Chernikova NA, Shelesko EV, Sharipov OI, Ershova ON, Kalinin PL, Kutin MA, Fomichev DV. Differential diagnosis of pneumonia as a complication of nasal liquorrhea in the context of the COVID-19 pandemic: Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):420–426. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201404

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Черникова Надежда Алексеевна – мл. науч. сотр., врач отд. оториноларингологии. Тел.: +7(965)420-87-19; e-mail: Chernikhope@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4895-233X

Шелеско Elizaveta Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд. оториноларингологии. ORCID: 0000-0002-8249-9153

Шарипов Олег Ильдарович – канд. мед. наук, нейрохирург отд. патологии основания черепа. ORCID: 0000-0003-3777-5662

Ершова Ольга Николаевна – д-р мед. наук, эпидемиолог. ORCID: 0000-0001-9658-807X

Калинин Павел Львович – д-р мед. наук, зав. отд. патологии основания черепа. ORCID: 0000-0001-9333-9473

<sup>✉</sup>Nadezhda A. Chernikova. E-mail: Chernikhope@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4895-233X

Elizaveta V. Shelesko. ORCID: 0000-0002-8249-9153

Oleg I. Sharipov. ORCID: 0000-0003-3777-5662

Olga N. Ershova. ORCID: 0000-0001-9658-807X

Pavel L. Kalinin. ORCID: 0000-0001-9333-9473

## Введение

Назальная ликворея – истечение цереброспинальной жидкости из ликворных пространств полости черепа в полость носа или околоносовые пазухи вследствие наличия врожденного или приобретенного дефекта костей основания черепа и мозговых оболочек различной этиологии [1].

Назальная ликворея приводит к потенциально смертельным осложнениям: менингит, менингоэнцефалит, пневмоцефалия, абсцесс мозга. Также при назальной ликворее возможно возникновение менее опасных осложнений: аспирационной бронхопневмонии и гастрита [2, 3]. При выраженном истечении цереброспинальной жидкости у пациентов в горизонтальном положении на спине ликвор часто попадает через полость носа и носоглотку в нижние отделы дыхательного тракта. При этом возникает аспирационная бронхопневмония. Пациенты жалуются на кашель, который возникает преимущественно в положении лежа на спине [4].

М. Rozenbaum и соавт. [5] приводят данные по эпидемиологии пневмонии в Европе и Северной Америке. Среди взрослого населения пневмония встречается у 5–10 человек на 1 тыс. жителей. По данным А.Г. Чучалина [6], в России более 1,5 млн взрослого населения страны ежегодно переносят пневмонию, а смертность достигает чуть больше 40 тыс. человек. Эти статистические данные подчеркивают важность ранней диагностики и лечения пневмонии.

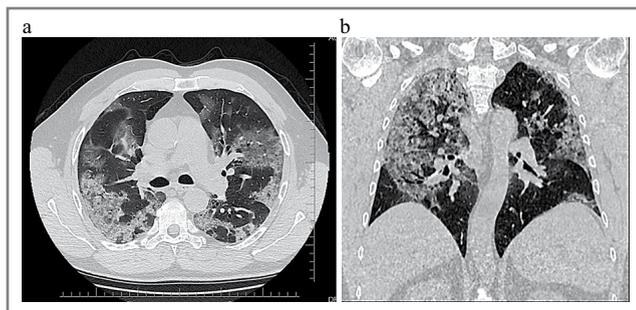
Для диагностики наиболее сложной является вирусная пневмония, которая имеет сезонный характер и встречается преимущественно в зимнее время. В декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) началась эпидемия новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, которая с высокой скоростью распространилась по всему миру [7]. Всемирная организация здравоохранения 12.02.2020 определила официальное название инфекционного заболевания – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [8]. Основным проявлением заболевания является пневмония. Также отмечается бессимптомное или легкое течение с вовлечением верхних дыхательных путей, которое разрешается в течение недели после заражения [9]. По данным <https://www.worldometers.info/coronavirus> (Мирометры.инфо/коронавирус), на 07.09.2020 число инфицированных людей превысило 27 332 110 человек. Смертность составляет приблизительно 893 697 человек. В России зарегистрировано 1 030 690 случаев COVID-19, смертность составила 17 871 человек [10].

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики COVID-19 является полимеразная цепная реакция (ПЦР) на выявление РНК вируса с обратной транскрипцией в реальном времени. Данные компьютерной томографии (КТ) у пациентов с первичными ложноотрицательными результатами ПЦР при подозрении на COVID-19 являются существенным дополнением к дифференциальной диагностике (рис. 1) [11, 12].

## Описание случая

Пациент Д., 67 лет, обратился в ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» с жалобами на истечение прозрачной жидкости из носа справа при наклоне головы.

Анамнез жизни: гипертоническая болезнь II стадии, 2-я степень риска сердечно-сосудистых осложнений 3,



**Рис. 1:** а – аксиальная проекция; б – фронтальная проекция. КТ легких у пациента с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19. Симптом «матового стекла» и «булыжной мостовой».

**Fig. 1:** a – axial projection; b – frontal projection. Computer tomography (CT) scan of the lungs of a patient with COVID-19 viral pneumonia. Symptom of “frosted glass” and “cobblestones”.

гипертрофия миокарда левого желудочка, хронический гиперпластический гастрит. Сердечная недостаточность II функционального класса, митральная недостаточность 2–3-й степени, аортальная недостаточность 1–2-й степени, трикуспидальная недостаточность 2-й степени, легочная гипертензия 2-й степени, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка 1-й степени. Пациент не нарушал режима самоизоляции, в контакте с инфекционными больными не состоял. В семье заболеваний COVID-19 не отмечалось.

Анамнез заболевания: со слов пациента, около 6 мес назад обратил внимание на капельное истечение жидкости из носа при наклоне головы. Через месяц выделения из носа усилились. Лечился по месту жительства с диагнозом «аллергический ринит» без эффекта. В июне отметил эпизод повышения температуры до 38–39°C, головные боли. Обследован по месту жительства с подозрением на менингит. Эмпирически назначен амоксициллин. Выполнена магнитно-резонансная томография, на которой выявлено объемное гиперваскулярное образование хиазмально-селлярной области с инфраселлярным распространением размерами 20×33×22 мм с деструкцией тела клиновидной кости. Диагноз менингита не подтвердился. Направлен в ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» для определения дальнейшей тактики лечения.

При дообследовании в ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» при неврологическом осмотре без особенностей. В ходе выполнения ПЦР РНК вируса (SARS-CoV-2) не обнаружена. Антитела – иммуноглобулины (Ig)G, М – к коронавирусу также отрицательные. Выполнена КТ органов грудной клетки. Выявлено легочное воспаление в нижних долях легких с обеих сторон. Справа в нижних сегментах выявлены участки затемнения по типу «матового стекла». В 6-м сегменте правого легкого определены кальцинаты. Корни легких не расширены. Жидкости в плевральной полости не выявлено. Изменений диафрагмы нет. Средостение не смещено.

В клиническом анализе крови лейкоциты  $4,35 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы – 72,4%, незрелые гранулоциты – 1,1 %, лимфоциты –  $0,85 \times 10^9/\text{л}$ .

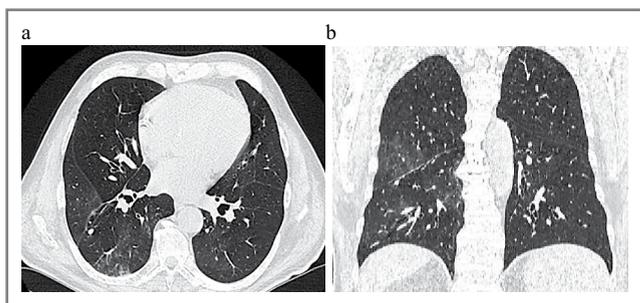
Учитывая хронический характер назальной ликвореи, изменения на КТ легких могут быть следствием затекания

Кутин Максим Александрович – канд. мед. наук, нейрохирург отд. патологии основания черепа. ORCID: 0000-0002-6520-4296

Фомичев Дмитрий Владиславович – канд. мед. наук, нейрохирург отд. патологии основания черепа. ORCID: 0000-0002-5323-1000

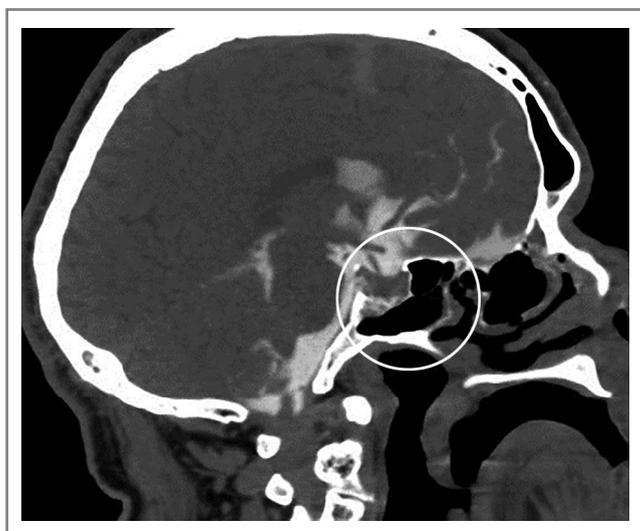
Maxim A. Kutin. ORCID: 0000-0002-6520-4296

Dmitry V. Fomichev. ORCID: 0000-0002-5323-1000



**Рис. 2:** *a* – аксиальная проекция; *b* – фронтальная проекция. КТ легких первого пациента до операции. Отмечаются множественные участки затемнения по типу «матового стекла».

**Fig. 2:** *a* – axial projection; *b* – frontal projection. CT of the first patient's lungs before surgery. Multiple “frosted glass” areas are noted.



**Рис. 3.** КТ-цистернография. Фронтальная проекция. Дефект в области турецкого седла.

**Fig. 3.** CT cisternography. Frontal projection. Defect in the area of the Turkish saddle.

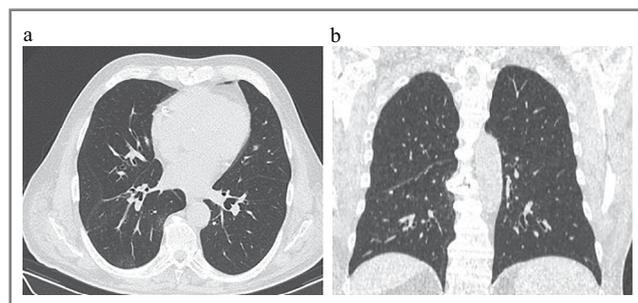
ликвора в легкие. Однако принимая во внимание наличие снижения лимфоцитов в крови, данные изменения в высокой степени вероятности могут быть при вирусной пневмонии SARS-CoV-2. Принято решение перенести сроки операции на 10–14 дней с целью оценки изменений на КТ в динамике и повторной сдачей тестов на коронавирус (мазок из зева и носа, анализ на IgG) с последующим решением вопроса о госпитализации пациента в ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко».

Пациент проходил обследование у врача-инфекциониста по месту жительства. При лабораторном обследовании на COVID-19 РНК SARS-CoV-2 и антитела классов IgM и G к SARS-CoV-2 не обнаружены.

Выполнена повторная КТ легких через 16 дней, на которой определялись множественные очаговые инфильтративные изменения без динамики по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 2, *a, b*).

Проведены повторный забор и исследование биоматериала: РНК вируса SARS-CoV-2 не обнаружена.

В связи с такими неоднозначными данными проведен консилиум, в котором участвовали главный врач, эпидемиолог,



**Рис. 4:** *a* – аксиальная проекция; *b* – фронтальная проекция. КТ легких через месяц после операции.

**Fig. 4:** *a* – axial projection; *b* – frontal projection. CT of the lungs one month after surgery.

анестезиолог, врачи-нейрохирурги. Так как данных в пользу коронавирусной инфекции не получено (отрицательные тесты на коронавирус, отсутствие антител), изменения в легких интерпретированы как следствие постоянной аспирации ликвора. Пациента госпитализировали в отдельную палату.

Перед операцией проведена КТ-цистернография, которая выявила наличие дефекта основания черепа: в области турецкого седла (рис. 3).

#### Ход лечения

Выполнена операция «эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной опухоли гипофиза, пластика двух ликворных фистул в области турецкого седла и задних ячеек решетчатой кости справа ауто- и алломатериалами».

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Соматический и неврологический статус в послеоперационном периоде без отрицательной динамики. В раннем послеоперационном периоде признаков назальной ликвореи не отмечено. Пациент выписан из стационара на 9-е сутки после операции.

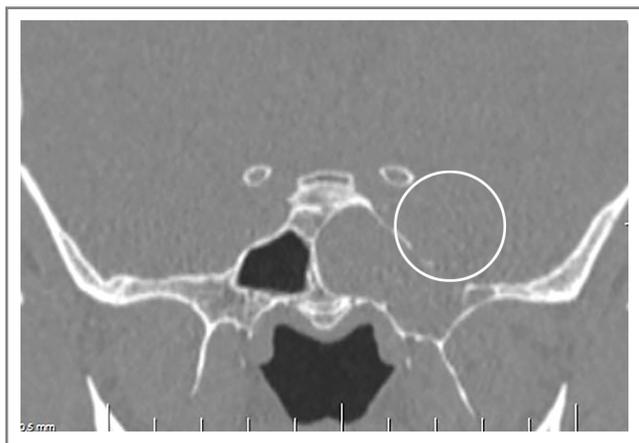
По данным гистологического заключения подтвержден диагноз «аденома гипофиза».

Через месяц после операции пациент выполнил контрольные снимки КТ органов грудной клетки. На снимках признаки пневмонии полностью регрессировали (рис. 4, *a, b*).

**Пациент Ф.,** 40 лет, консультирован в ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» в связи с рецидивирующей назальной ликвореей.

**Анамнез заболевания:** считает себя больным с августа 2019 г., когда без явной причины появились жидкие выделения из левой половины носа. Консультировался у оториноларинголога по месту жительства, поставлен диагноз «назальная ликворея». Проходил лечение в ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко», где выполнена операция «эндоскопическая эндоназальная пластика дефекта основания черепа в области латерального кармана клиновидной пазухи справа». После операции чувствовал себя хорошо, выделения отсутствовали. Однако через 3 мес после операции вновь отметил прозрачные выделения из носа справа при наклоне головы. Отмечал кашель по ночам, головные боли. С этими жалобами обратился в ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» для повторного хирургического лечения. При осмотре оториноларинголога: профузная назальная ликворея; дефект в области латерального кармана клиновидной пазухи справа (рис. 5).

**Анамнез жизни:** черепно-мозговая травма 20 лет назад, эпилепсия; ожирение 1-й степени.



**Рис. 5.** КТ головного мозга, фронтальная проекция. Дефект основания черепа в области латерального кармана клиновидной пазухи слева.

**Fig. 5.** CT of the brain, frontal projection. Defect of the skull base in the area of the lateral pocket of the sphenoid sinus on the left.

При обследовании для госпитализации в стационар дважды выполнено исследование на SARS-CoV-2 методом ПЦР – РНК коронавируса не выявлено. По данным спиральной КТ (СКТ) органов грудной клетки отмечалась картина воспалительных изменений в нижних долях легких. Антител к коронавирусу не обнаружено. Клинический и биохимический анализы крови – норма. У пациента отсутствовали признаки интоксикации. Не отмечалось увеличения периферических лимфоузлов.

Проведен консилиум, в котором участвовали главный врач, эпидемиолог, анестезиолог, врачи-нейрохирурги, врачи-оториноларингологи. Учитывая профузный характер ликвореи, воспалительные изменения на КТ расценены как следствие аспирационной пневмонии за счет затекания цереброспинальной жидкости в легкие (рис. 6, а, б).

В связи с отсутствием лабораторных данных в пользу коронавирусной инфекции (отрицательные тесты на коронавирус, отсутствие антител), а также отсутствием противопоказаний для проведения анестезии и хирургического лечения пациент госпитализирован в стационар в отдельную палату.

#### Ход лечения

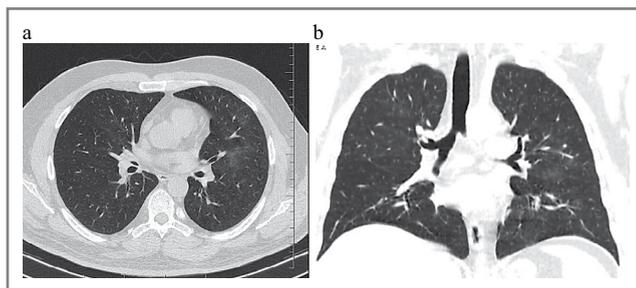
Выполнена операция «эндоскопическая эндоназальная пластика дефекта основания черепа в области латерального кармана клиновидной пазухи с использованием аутоотрансплантатов».

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Соматический и неврологический статус в послеоперационном периоде без отрицательной динамики. В раннем послеоперационном периоде признаков назальной ликвореи не отмечено. Пациент выписан под амбулаторное наблюдение на 5-е сутки после операции.

В позднем послеоперационном периоде (месяц после операции) признаки пневмонии по данным КТ органов грудной клетки полностью регрессировали. Антител к SARS-CoV-2 у пациента не выявлено (рис. 7).

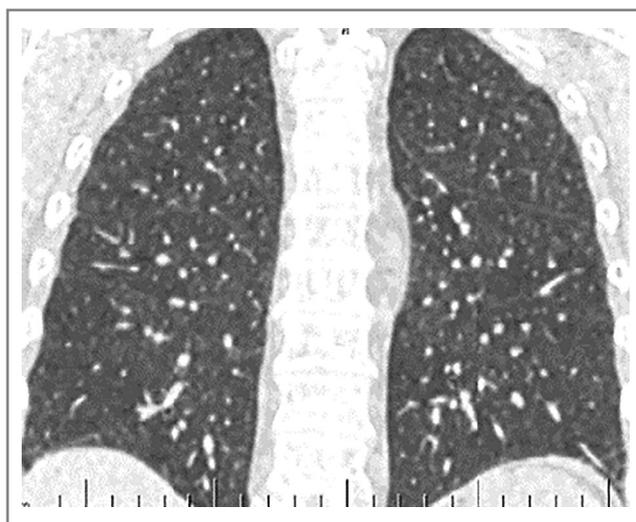
#### Дискуссия

Аспирация определяется как случайное попадание орофарингеального или желудочного содержимого или жидкости и твердых частиц в нижние дыхательные пути.



**Рис. 6:** а – аксиальная проекция; б – фронтальная проекция КТ органов грудной клетки перед операцией. Отмечаются множественные участки затемнения в левом легком по типу «матового стекла».

**Fig. 6:** a – axial projection; b – frontal projection of CT of the chest organs before surgery. There are multiple areas of “frosted glass” darkening in the left lung.



**Рис. 7.** КТ легких через месяц после операции, фронтальная проекция.

**Fig. 7.** CT of the lungs one month after surgery, frontal view.

Клинический ответ на аспирацию зависит от характера аспирированного материала, микробиоценоза слизистой оболочки дыхательных путей и колонизации патогенной микрофлорой [13, 14].

При профузной назальной ликворее возможно попадание ликвора в бронхи, что может привести к развитию воспаления в дыхательных путях. Хотя пациенты с дефектами основания черепа часто жалуются на кашель в положении лежа на спине, случаев пневмонии как осложнения назальной ликвореи в литературе описано мало [15]. В 2016 г. J. Seltzer и соавт. [16] опубликовали первую статью, посвященную этой проблеме. До этого времени о таком осложнении упоминали при анализе серий случаев лечения назальной ликвореи, однако не описаны диагностические признаки и методы лечения аспирационной пневмонии. Вероятно, это связано с тем, что данное осложнение назальной ликвореи недооценено в клинической практике ранее, но приобрело особую актуальность в условиях пандемии SARS-CoV-2.

По этиологии назальная ликворея может быть спонтанной и травматической [17]. Травматическая связана с черепно-мозговыми травмами и в 80% случаев прекращается в течение первых 2 нед. Также к травматической ликворее

Таблица 1. Алгоритм принятия решения о госпитализации пациентов

Table 1. Algorithm for making a decision on hospitalization of patients

№	РНК	СКТ	Эпиданамнез	Клиника	Решение
1.	<b>НЕ обнаружена</b> РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с давностью забора материала 48 ч до госпитализации	Данные в пользу вирусной пневмонии на СКТ органов грудной клетки с давностью 7 дней до госпитализации <b>отсутствуют</b>	Контакт с больными COVID-19 на протяжении 14 дней до госпитализации <b>отсутствует</b>	Клинические признаки заболевания <b>отсутствуют</b>	<b>Госпитализация возможна</b>
2.	<b>НЕ обнаружена</b> РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с давностью забора материала 48 ч до госпитализации	<b>Есть данные</b> в пользу вирусной пневмонии на СКТ органов грудной клетки с давностью 7 дней до госпитализации	В анамнезе перенесенный COVID-19, есть наличие антител класса IgG в крови	Клинические признаки заболевания <b>отсутствуют</b>	Госпитализация <b>откладывается</b> . В дальнейшем госпитализация возможна при двух отрицательных тестах на SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом в 1 день и положительной динамикой на СКТ органов грудной клетки через 10 дней
3.	<b>НЕ обнаружена</b> РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с давностью забора материала 48 ч до госпитализации	<b>Есть данные</b> в пользу вирусной пневмонии на СКТ органов грудной клетки с давностью 7 дней до госпитализации	В анамнезе указанный на перенесенный COVID-19 <b>нет</b>	Клинические признаки заболевания <b>отсутствуют</b>	Госпитализация <b>откладывается</b> , и пациента направляют для наблюдения в медицинскую организацию по месту жительства с рекомендацией выполнить тест на антитела классов М и G и повторить СКТ органов грудной клетки в динамике 10 дней.
4.	<b>Обнаружена</b> РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с давностью забора материала 48 ч до госпитализации	Данные в пользу вирусной пневмонии на СКТ органов грудной клетки с давностью 7 дней до госпитализации <b>отсутствуют</b>	В анамнезе указанный на перенесенный COVID-19 <b>нет</b>	Клинические признаки заболевания <b>отсутствуют</b>	Госпитализация <b>откладывается</b> , и пациента направляют для наблюдения в медицинскую организацию по месту жительства с рекомендацией пройти полное обследование по COVID-19. Дальнейшая госпитализация возможна не ранее чем через 4–5 нед при отсутствии клинической картины и двух отрицательных тестах на SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом 1 день и повторно СКТ органов грудной клетки
5.	Сдан тест на SARS-CoV-2 методом ПЦР, результат будет готов на следующий день	Данные в пользу вирусной пневмонии на СКТ органов грудной клетки с давностью 7 дней до госпитализации <b>отсутствуют</b>	В анамнезе указанный на перенесенный COVID-19 <b>нет</b>	Пациент в тяжелом или крайне тяжелом состоянии по основному заболеванию	Пациент может быть госпитализирован в отдельную палату отделения, строго изолирован с сопровождающим лицом до получения результата тестирования. При получении положительного теста на SARS-CoV-2 пациента переводят в специализированный стационар для лечения COVID-19

относится ликворея, возникающая вследствие различных хирургических вмешательств [18]. При спонтанной назальной ликворее патогенез связан со множеством факторов, таких как повышенный индекс массы тела, внутричерепная гипертензия, синдром «пустого турецкого седла» и арахноидальные грануляции [19]. При ожирении происходит снижение уровня соматотропного гормона, что ведет к повышению секреции лептина, который в свою очередь индуцирует остеопению. Также у пациентов с метаболическим синдромом отмечено повышение уровня кортизола, тестостерона, норадреналина. Эти эндокринные изменения приводят к нарушению кальциевого гомеостаза, функции остеобластов и в конечном итоге – к деминерализации костей и развитию остеопороза, на фоне которого происходит деструкция костей основания черепа [20].

Ожирение оказывает прямое влияние на физиологию дыхания путем увеличения массы и снижения податливости стенок грудной клетки при отложении жира вокруг

ребер, что существенно затрудняет вдох. Отложение жира в средостении также ограничивает подвижность легких. При избыточном отложении жира в брюшной полости развивается дисфункция диафрагмы, которая выражается в диспропорции соотношения между длиной и напряжением мышечных волокон вследствие их перерастяжения, что ограничивает экскурсию диафрагмы [21, 22]. Все это ведет к снижению легочных объемов, особенно резервного объема выдоха и функциональной резервной емкости, которые играют важную роль в поддержании проходимости дистальных отделов дыхательных путей. Таким образом, риск развития аспирационной пневмонии у пациентов со спонтанной ликвореей значительно выше, чем у пациентов с травматической ликвореей [23].

Для диагностики пневмонии используется рентгенография легких. При этом характерна локализация в задних сегментах верхних долей и верхних сегментах нижних долей [24].

Изменения легких при COVID-19 достаточно вариabельны, однако большинство авторов сходятся во мнении, что наиболее частыми и вместе с тем наиболее характерными изменениями являются уплотнение паренхимы по типу «матового стекла» (единичные или множественные), а также сочетание этих изменений с консолидацией и/или с ретикулярными изменениями (изменения по типу «бульжной мостовой») [25]. Наиболее часто данные пневмонии манифестируют на КТ как билатеральные изменения с преимущественно субплевральной локализацией при отсутствии плеврального выпота. При этом наиболее типично дорсальное расположение изменений с вовлечением нескольких долей легких, преимущественно нижних. В нашем случае у пациента имелся симптом «матового стекла». Однако данный симптом не является патогномичным, а является показателем плотности тканей легких и выступает признаком интерстициального характера инфильтрации. «Матовое стекло» представлено определенным участком, на котором наблюдается умеренно сниженный показатель воздушности тканей органов дыхания. Причинным фактором возникновения такого феномена выступает утолщение межальвеолярных перегородок, а также частичное заполнение альвеол содержимым [26–27].

По данным литературы, специального лечения пневмонии при назальной ликворее не требуется, симптоматика быстро регрессирует после успешного закрытия ликворной фистулы [28]. М. Ор и соавт. [29] в 2021 г. опубликовали статью, посвященную аспирационной пневмонии при назальной ликворее. В их серии случаев симптомы хронического воспаления легких выявлены у 6 из 20 пациентов с назальной ликвореей. Авторы сообщают, что после пластики дефектов основания черепа симптомы со стороны легких полностью регрессировали без антибактериального лечения.

ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» продолжил оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь пациентам в условиях высокого риска заноса COVID-19. С целью снижения и предупреждения внутрибольничного распространения инфекции среди больных разработан алгоритм, учитывающий данные эпидемиологического анамнеза, близкий контакт с больными COVID-19, данные лабораторных исследований (выявление РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР) и данные СКТ-легких перед госпитализацией (табл. 1).

В случае назальной ликвореи при выполнении СКТ органов грудной клетки возможно обнаружение аспирационной пневмонии. В данном случае показано выполнение ПЦР на коронавирус не менее 2 раз. Если оба раза оказываются отрицательными и нет развития клинической симптоматики COVID-19, отсутствуют противопоказания для проведения общей анестезии и выполнения хирургического вмешательства, пациента возможно госпитализировать в отдельную палату для пластики дефекта основания черепа.

## Заключение

Изменения в легких у пациентов с назальной ликвореей являются следствием аспирации цереброспинальной жидкости. При этом изменения могут проявляться кратковре-

менным локальным снижением воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» вследствие частичного заполнения альвеол жидкостью без каких-либо клинических проявлений.

В подобных случаях пациентам следует выполнять ПЦР-диагностику на выявление РНК вируса SARS-CoV-2 не менее 2 раз и СКТ органов грудной клетки. В случае выявления признаков поражения легочной ткани по типу «матового стекла» рекомендовано перенести сроки операции на 10–14 дней с целью оценки данных изменений на СКТ в динамике и повторного исследования на коронавирус для исключения вирусного характера поражения легких.

**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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол №27. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, No.27. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Список сокращений

КТ – компьютерная томография  
ПЦР – полимеразная цепная реакция

СКТ – спиральная компьютерная томография  
Ig – иммуноглобулин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schlosser RJ, Woodworth BA, Wilensky EM, et al. Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a variant of benign intracranial hypertension. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:495-500. DOI:10.1177/000348940611500703
- Dias E, Dias M. Recurrent meningitis in a child with intranasal encephalocele. *J Neurosci Rural Pract.* 2012;3(1):102-3. DOI:10.4103/0976-3147.91981
- Bernal-Sprekelsen M, Alobid I, Mullol J, et al. Closure of cerebrospinal fluid leaks prevents ascending bacterial meningitis. *Rhinology.* 2005;43(4):277-81. DOI:10.1016/s0194-5998(03)01254-3
- Капитанов Д.Н., Лопатин А.С. Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи. М.: Практическая медицина, 2015; с. 184-91 [Kapitanov DN, Lopatin AS. Endoskopicheskaya diagnostika i lechenie nazal'noi likvorei. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015; p. 184-91 (in Russian)].
- Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community acquired pneumonia among adults: a meta analysis. *Eur J Clin Microb Infect Dis.* 2013;32:305-16. DOI:10.1007/s10096-012-1778-4
- Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. *Терапевтический архив.* 2016;88(3):4-12 [Chuchalin AG. Pneumonia: an actual problem of medicine in the XXI century. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(3):4-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20168834-12
- Khristenko E, von Stackelberg O, Kauczor HU, et al. Сtpatterns in COVID-19 associated pneumonia – unification of radiological reports based on glossary of Fleischner society. *REJR.* 2019;9(4):82-96. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-16-26
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 n.d. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed: 22.03.2020.
- Yang W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80:388-893. DOI:10.1016/j.jinf.2020.02.016
- Coronavirus Update (Live): 629,450 Cases and 28,963 Deaths from COVID-19 Virus Outbreak – Worldometer n.d. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Accessed: 28.03.2020.
- Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2):E115-7. DOI:10.1148/radiol.20202004.32
- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-40. DOI:10.1148/radiol.2020200642
- Marik PE. Pulmonary aspiration syndromes. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17:148-54. DOI:10.1097/mcp.0b013e32834397d6
- Авдеев С.Н. Аспирационная пневмония: современные подходы к диагностике и терапии. *Пульмонология.* 2009;2:5-19 [Avdeev SN. Aspiration pneumonia: modern approaches to diagnosis and therapy. *Pulmonologiya.* 2009;2:5-19 (in Russian)].
- Mahapatra AK, Suri A. Anterior Encephaloceles: A Study of 92 Cases. *Pediatr Neurosurg.* 2002;36:113-8. DOI:10.1159/000048365
- Seltzer J, Babadjouni A, Wrobel BB, Zada G. Resolution of chronic aspiration pneumonitis following endoscopic endonasal repair of spontaneous cerebrospinal fluid fistula of the skull base. *J Neurol Surg Rep.* 2016;77:73-6. DOI:10.1055/s-0036-1582238
- Abuabara A. Cerebrospinal fluid rhinorrhoea: diagnosis and management. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:E397-400.
- Крюков А.И., Туровский А.Б., Годков И.М., Кудрявцева Ю.С. Лечение риноликвореи после травм основания черепа. *Рос. ринология.* 2011;19(2):54-5 [Kryukov AI, Turovskij AB, Godkov IM, Kudryavceva YuS. Treatment of rhino-liquorrhea after injuries of the base of the skull. *Rossiyskaya rinologiya.* 2011;19(2):54-5 (in Russian)].
- Махмуриян М.С., Кравчук А.Д., Капитанов Д.Н., и др. Диагностика и лечение спонтанной назальной ликвореи у больных с метаболическим синдромом. *Вопр. нейрохирургии.* 2011;4:82-91 [Mahmuryan MS, Kravchuk AD, Kapitanov DN, et al. Diagnosis and treatment of spontaneous nasal liquorrhea in patients with metabolic syndrome. *Voprosy Neurokhirurgii.* 2011;4:82-91 (in Russian)].
- Пшеннова В.С., Ежова И.С., Кхир Б.М., Александров О.В. Состояние респираторной системы при ожирении. *Рос. мед. журн.* 2012;4:6-11 [Pshennova VS, Ezhova IS, Kkhir BM, Aleksandrov OV. The state of the respiratory system in obesity. *Rossiyskii medicinskii zhurnal.* 2012;4:6-11 (in Russian)].
- Barbarito N, De Mattia E. Grading the severity of obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and morbid obesity. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2013;79(3-4):121-7. DOI:10.4081/monaldi.2013.5210
- Бычкова С.А. Клинические, функциональные и иммунологические особенности течения хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с метаболическим синдромом. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe.* 2016;11(1):87-93 [Bychkova SA. Clinical, functional and immunological features of the course of chronic obstructive pulmonary disease, combined with metabolic syndrome. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe.* 2016;11(1):87-93 (in Russian)].
- Bakhsheshian J, Hwang MS, Friedman M. Association between obstructive sleep apnea and spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141:733-8. DOI:10.1001/jamaoto.2015.1128
- Paintal H, Kuschner W. Aspiration syndromes: 10 clinical pearls every physician should know. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):846-52. DOI:10.1111/j.1742-1241.2007.01300.x
- Hani C, Trieua NH, Saaba I, et al. Revel COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101:263-8. DOI:10.1016/j.diii.2020.03.014
- Терновой С.К., Серова Н.С., Беляев А.С., Беляева К.А. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов. *REJR.* 2020;10(1):8-15 [Ternovoj SK, Serova NS, Belyaev AS, Belyaeva KA. COVID-19: first results of radiodiagnosis in response to a new challenge. *REJR.* 2020;10(1):8-15 (in Russian)]. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15
- Xu B, Xing Y, Peng J, et al. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur Radiol.* 2020;1:1-8. DOI:10.1007/s00330-020-06934-2
- Jones MG, Leslie KO, Singh N, et al. Dyspnoea, rhinorrhoea and pulmonary infiltrates in a healthy young woman. *Thorax.* 2013;68:791-3. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-202564
- Or M, Buchanan IA, Sizdahkhani S, et al. Chronic aspiration pneumonitis caused by spontaneous cerebrospinal fluid fistulae of the skull base. *Laryngoscope.* 2021;131(3):462-6. DOI:10.1002/lary.28757

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.10.2020



OMNIDOCTOR.RU

# Лечение atopического дерматита и бронхиальной астмы. Клиническое наблюдение

М.С. Шогенова<sup>✉1,2</sup>, С.Х. Хутуева<sup>1</sup>, Л.С. Шогенова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия

## Аннотация

Приведен опыт успешного применения препарата дупилумаб у пациентки с тяжелым течением atopического дерматита и бронхиальной астмы. Проведена оценка эффективности биологической терапии препаратом дупилумаб 300 мг подкожно в течение 52 нед T2-ассоциированных заболеваний, включающих сочетание тяжелого течения atopического дерматита и бронхиальной астмы неконтролируемого течения по материалам истории болезни пациентки Ц., 2006 г.р., с основным диагнозом: atopический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение; сопутствующим: бронхиальная астма, персистирующее течение, неконтролируемая, средней степени тяжести. Выполнено динамическое мониторирование общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови. Исследование показало высокую эффективность и безопасность биологической терапии дупилумабом 300 мг подкожно каждые 2 нед на протяжении 52 нед при сочетании тяжелого течения atopического дерматита и бронхиальной астмы неконтролируемого течения у пациентки Ц., 2006 г.р. Обследование «Аллергочип ALEX<sup>2</sup>» позволило установить молекулярные компоненты первичных причинных аллергенов, прогнозировать течение аллергического заболевания, осуществить успешные элиминационные мероприятия в отношении пищевых аллергенов, сохранить максимальный набор питательных веществ в рационе пациента. Терапия дупилумабом при тяжелом течении atopического дерматита и бронхиальной астмы неконтролируемого течения приводит к клинически значимому улучшению течения болезней, контролю симптомов заболеваний. При atopическом дерматите выявлены снижение зуда кожных покровов, нормализация сна, повышение качества жизни. При бронхиальной астме достигнуты сокращение обострений, нормализация показателей функции дыхания, полный контроль заболевания. Таргетный биологический препарат дупилумаб прицельно воздействует на ключевые звенья патогенеза atopического дерматита и бронхиальной астмы и снижает бремя тяжелых заболеваний. Следовательно, применение дупилумаба при atopическом дерматите и бронхиальной астме способствует достижению контроля заболеваний и улучшению качества жизни пациента.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, бронхиальная астма, дети, тяжелые формы, биологическая терапия, ИЛ-4, ИЛ-13, дупилумаб  
**Для цитирования:** Шогенова М.С., Хутуева С.Х., Шогенова Л.С. Лечение atopического дерматита и бронхиальной астмы. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(3):427–433. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201430

CASE REPORT

## Principles of modern diagnosis and treatment of atopic dermatitis and bronchial asthma: Clinical case

Madina S. Shogenova<sup>✉1,2</sup>, Svetlana H. Hutueva<sup>1</sup>, Laura S. Shogenova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Allergology and Immunology Center, Nalchik, Russia;

<sup>2</sup>Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia

## Abstract

This article presents the experience of successful use of the drug dupilumab in a patient with severe atopic dermatitis and bronchial asthma. The effectiveness of biological therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously for 52 weeks of T-2 associated diseases, including a combination of severe atopic dermatitis and bronchial asthma, uncontrolled course based on the case history of patient Ts., born in 2006 with the diagnosis "Main: atopic dermatitis, common form, severe course. Concomitant diagnosis: bronchial asthma, persistent course, uncontrolled, moderate severity". Dynamic monitoring of the total blood count with the calculation of the absolute number of eosinophils in peripheral blood was performed. The study showed high efficacy and safety of biological therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously every 2 weeks for 52 weeks with a combination of severe atopic dermatitis and bronchial asthma, uncontrolled course in patient Ts (Born in 2006). The examination of the ALEX<sup>2</sup> allergochip made it possible to establish the molecular components of the primary causal allergens, predict the course of an allergic disease, and carry out successful elimination measures against food allergens, preserving the maximum set of nutrients in the patient's diet. Dupilumab therapy in severe atopic dermatitis and uncontrolled bronchial asthma leads to clinically significant improvement in the course of diseases, control of disease symptoms. Atopic dermatitis shows a decrease in itching of the skin, normalization of sleep, improvement of quality of life. With bronchial asthma, a reduction in exacerbations, normalization of respiratory function indicators, complete control of the disease has been achieved. The targeted biological drug dupilumab has a targeted effect on the key links in the pathogenesis of atopic dermatitis and bronchial asthma and reduces the burden of severe diseases. Therefore, the use of dupilumab in atopic dermatitis and bronchial asthma contributes to achieving disease control and improving the patient's quality of life.

**Keywords:** atopic dermatitis, bronchial asthma, children, severe forms, biological therapy, IL-4, IL-13, dupilumab

**For citation:** Shogenova MS, Hutueva SH, Shogenova LS. Principles of modern diagnosis and treatment of atopic dermatitis and bronchial asthma: Clinical case. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):427–433. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201430

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Шогенова Мадина Суфьяновна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии», проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО КБГУ, глав. внештатный аллерголог-иммунолог Минздрава КБР. Тел.: +7(938)694-77-78; e-mail: shogmad@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8234-6977

Хутуева Светлана Ханафиевна – д-р мед. наук, проф., зав. аллерго-иммунологическим отд-нием ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии». ORCID: 0000-0002-8572-0706

Шогенова Лаура Станиславовна – студентка 6-го курса медицинского фак-та ФГБОУ ВО КБГУ. ORCID: 0000-0001-8048-1278

<sup>✉</sup>Madina S. Shogenova. E-mail: shogmad@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8234-6977

Svetlana H. Hutueva. ORCID: 0000-0002-8572-0706

Laura S. Shogenova. ORCID: 0000-0001-8048-1278

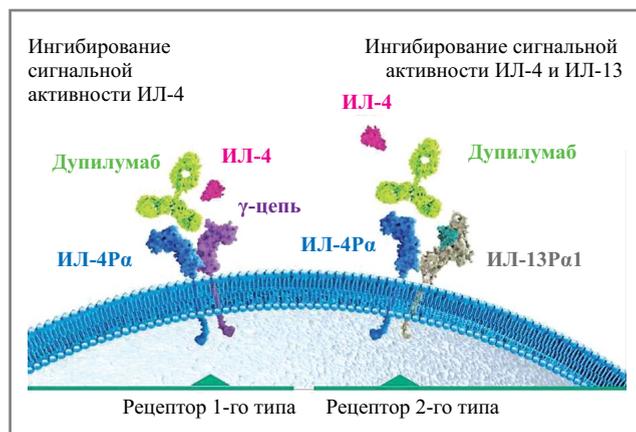
## Введение

Атопический дерматит (АтД) – это мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Термин «атопия» впервые в 1923 г. применен А. Соса и соавт. и означал предрасположенность опосредованных реакций гиперчувствительности I типа к иммуноглобулину E (IgE) [2]. В настоящее время распространенность атопических заболеваний, включая АтД, бронхиальную астму (БА), аллергический ринит и пищевую аллергию, имеет тенденцию к росту во всем мире [3]. Международные критерии постановки диагноза АтД были сформулированы в 1980 г. М. Hanifin и соавт. [4]. Основные диагностические критерии АтД – это зуд, полиморфизм, типичное расположение высыпаний, поражение кожи лица и разгибательных поверхностей у детей грудного и младшего возраста; у детей более старшего возраста и взрослых лиц — лихенификация и расчесы в области сгибов конечностей, хроническое рецидивирующее течение дерматита, семейный анамнез по атопии (астма, аллергический риноконъюнктивит, АтД).

В основе развития БА, АтД, аллергического конъюнктивита лежит патофизиологический механизм T2-опосредованного иммунного воспаления, в котором ключевую роль играют цитокины – интерлейкины (ИЛ)-4, 13 [5]. АтД характеризуется хроническим воспалением, иммунной дисрегуляцией, дисфункцией кожного барьера и наличием у большинства больных IgE-опосредованной сенсибилизации к пище и аллергенам окружающей среды [6]. По данным литературы, у 80% детей, страдающих АтД, отмечается отягощенный семейный анамнез [7, 8]. У 20–43% детей с АтД в последующем развивается БА и вдвое чаще – аллергический ринит [9]. АтД оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и их семей, вызывая физические, эмоциональные и социальные проблемы.

За последние 20 лет произошли прогрессивные изменения в лечении тяжелых форм БА и АтД, в том числе внедрение в практическое здравоохранение таргетной терапии, направленной на ингибирование ИЛ-4, 13, связанное с достижениями в понимании единого патогенеза T2-ассоциированных заболеваний, в частности АтД и БА. Ингибирование ИЛ-4, 13 ведет к контролю над воспалением и является эффективным подходом к терапии. Применение лекарственных препаратов, направленных на ингибирование цитокинов, позволяет эффективно справиться с проявлениями АтД тяжелого и среднетяжелого течения, а также с тяжелыми формами БА. Важно, что в отличие от гормональных или иммуносупрессирующих препаратов применение таргетной терапии характеризуется благоприятным профилем безопасности [10]. Затруднения, возникающие при лечении больных с тяжелым АтД, в совокупности с существенным влиянием заболевания на качество жизни пациентов требуют поиска новых методов лечения [11]. Как известно, в основе патогенеза воспаления при БА и АтД в определенной степени лежат общие механизмы, что дало возможность создать первый препарат, применяющийся при этих заболеваниях [12].

Первым в мире таргетным биологическим препаратом для лечения АтД стал дупилумаб, получивший разрешение на применение в медицинской практике от Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и Европейского агентства лекарственных средств в 2017 г.



**Рис. 1.** Механизм действия дупилумаба. ИЛ-4Rα – α-субъединица рецептора ИЛ-4; ИЛ-13Rα1 – α1-субъединица рецептора ИЛ-13.

**Fig. 1.** The mechanism of action of dupilumab. IL-4Rα – alpha subunit of the IL-4 receptor; IL-13Rα1 – alpha subunit-1 of the IL-13 receptor.

и зарегистрированный в России 4 апреля 2019 г. Дупилумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, направленное на α-субъединицу рецептора ИЛ-4 и блокирующее сигнальные пути ИЛ-4, 13 [13]. Механизм действия дупилумаба основан на ингибировании сигнальной активности ИЛ-4 посредством связывания с рецепторами – ИЛ-4 и 13 (рис. 1).

Результаты post-hoc-анализа данных 4 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований фазы 3 – LIBERTY AD SOLO 1 и 2, LIBERTY AD CHRONOS и LIBERTY AD CAFÉ подтверждают, что дупилумаб, таргетно подавляя T2-воспаление, может помочь оптимизировать лечение целого ряда сопутствующих T2-ассоциированных воспалительных заболеваний у пациентов с АтД – не только самого АтД, но и БА, которые довольно часто сочетаются у одного пациента [14]. Механизм действия дупилумаба и прогнозируемый успех клинических исследований в ближайшем будущем могут расширить перспективы его применения при АтД и БА [15]. Дупилумаб рекомендуется пациентам в возрасте от 6 лет и старше при АтД средней и тяжелой степени тяжести и отсутствии противопоказаний: дупилумаб 200 или 300 мг раствор для подкожного введения каждые 2 нед. При БА рекомендуется детям с 12 лет 200 или 300 мг 1 раз в 2 нед для подкожного введения, а также в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом\*.

## Описание клинического наблюдения

Первичный результат клинического наблюдения был представлен авторами ранее [16]. В дальнейшем наблюдение и лечение пациентки продолжились, были получены новые данные и результаты лечения, что послужило поводом для публикации настоящей работы.

В ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» поступила пациентка Ц., 2006 г.р. с диагнозом «Атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение, фаза обострения».

Пациентка Ц., 2006 г.р., проживает в г. Нальчике. 03.08.2020 была доставлена бригадой скорой помощи г. Нальчика в ал-

\*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019.

**Таблица 1. Интерпретация результатов «Аллергочип ALEX<sup>2</sup>»**  
**Table 1. Interpretation of the results of Allergochip ALEX<sup>2</sup>**

<0,3 kUA/L	0,3–1 kUA/L	1–5 kUA/L	5–15 kUA/L	>15 kUA/L
0	1	2	3	4
Отрицательный или неопределенный	Низкий уровень IgE	Умеренный уровень IgE	Высокий уровень IgE	Очень высокий уровень IgE

лерго-иммунологическое (педиатрическое) отделение ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии». Основные жалобы: кожные зудящие высыпания, сухость кожи, приступы удушья 2–3 раза за ночь, кашель малопродуктивный, одышка при нагрузках, свистящее дыхание, беспокойный ночной сон, зуд глаз, носа, заложенность носа весной и летом.

**Анамнез болезни.** С самого рождения ребенок находился на искусственном вскармливании молочной смесью «Малютка». Уже в 1-й месяц жизни у ребенка появились аллергические высыпания на коже с дальнейшим прогрессированием. В 2 мес ребенок переведен на вскармливание смесью на основе гидролизата казеина. При осмотре врачом выставлен клинический диагноз: АтД, распространенная форма, тяжелое течение. Лечение проводилось у участкового педиатра, у врача-аллерголога-иммунолога в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии», в стационаре ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» Минздрава КБР. Получала диетотерапию, антигистаминные препараты, гормональные средства (преднизолон *per os* 5 мг/с, местное лечение). С 2007 г. – обострения АтД до 3–4 раз в год, с назначением системных кортикостероидов (КС). Заболевание имеет непрерывно-рецидивирующее течение, периоды ремиссии непродолжительные, в 2010 г. – обследование и лечение в РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (г. Москва). С 2010 г. установлена инвалидность по тяжести течения АтД. В 2011 г. по поводу лечения АтД выезжала в Германию, но по возвращении, через 6 мес, кожные зудящие высыпания рецидивировали с новой силой, распространенностью и тяжестью. В последующем для коррекции терапии и купирования обострений проводились госпитализации в детское аллерго-иммунологическое отделение ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» до 3 раз год. Системные КС назначались короткими курсами 3 раза в год (преднизолон *per os* до 10 мг/с). В 2012 г. с марта по октябрь возникли сезонные проявления зуда глаз, носа, неба, ушей, насморка, заложенности носа, слезотечения. Получала интраназальные КС, антигистаминные препараты в период обострения. В августе 2019 г. впервые развились приступы удушья. Выставлен диагноз БА. До настоящего времени проявления БА беспокоят круглый год, базисная терапия: Симбикорт Турбухалер от 4,5/160 до 18/640 мкг/с.

Аллергологический анамнез семьи отягощен: БА у 2 младших сестер, у отца – сезонный аллергический ринит и конъюнктивит в сезон цветения сорных трав с августа по октябрь. Лекарственные препараты без особенностей. Пищевые продукты: в раннем детстве при употреблении молочных продуктов – резкое обострение АтД, в ответ на употребление яблок и орехов возникает сильный зуд слизистых полости рта, губ. Прививки: вакцинирована по индивидуальному графику. Контакт с пылью вызывает чиханье, насморк.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой беременности. Беременность в III триместре отягощена хронической гипок-

сией плода. Состояние после рождения удовлетворительное. В родильном доме – вскармливание смесью на основе белка коровьего молока. Мать умерла в 2016 г. от рака молочной железы. Ребенок проживает с отцом в городе рядом с городским парком.

**Объективный осмотр.** Состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Эмоциональный тонус снижен. Легко возбудима, беспокоит интенсивный кожный зуд. Пониженного питания, масса тела 35 кг, рост 150 см. Индекс массы тела 15,5. Кожные покровы лица, затылочной области, шеи, сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей сухие, шелушащиеся, с трещинами, следами расчесов. Папулезные высыпания, эскориации на коже туловища. Геморрагические корочки в области голеней, большие участки гиперемии, инфильтрации, шелушения. Зев не гиперемирован. Заднешейные лимфатические узлы увеличены. Носовое дыхание затруднено. Одышки нет, частота дыхания 16–18 в минуту. Перкуторно определяется легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно: в легких дыхание жесткое, масса сухих свистящих хрипов, выдох удлиннен. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 78 в минуту. Психомоторное развитие соответствует возрасту.

**Диагноз.** Основной: АтД, распространенная форма, тяжелое течение, фаза обострения. Оценка по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) 94,4 балла. Сопутствующий: БА, персистирующее течение, неконтролируемая, средней степени тяжести, фаза обострения. Аллергический ринит, сезонный, фаза обострения. Аллергический конъюнктивит, сезонный, фаза обострения. Поллиноз (деревья, сорные). Синдром оральной аллергии.

Пациентке Ц. были проведены лабораторные и функциональные исследования. Проводилось динамическое мониторирование общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови:

$$\begin{aligned} & \text{абсолютное число эозинофилов} = \\ & = \text{лейкоциты} \times \text{эозинофилы} / 100. \end{aligned}$$

Аллергологическое исследование включало определение специфических IgE-антител к 300 аллергенам по технологии ALEX<sup>2</sup>. Аллергочип ALEX<sup>2</sup> представляет собой количественный диагностический тест *in vitro*, измеряющий аллерген-специфический IgE и общий IgE в сыворотке и плазме крови человека. Мультикомпонентный твердофазный аллергочип предназначен для подтверждения клинических диагнозов, сопровождающихся повышением содержания IgE, в сочетании с другими клиническими данными и результатами диагностических тестов. Интерпретация результатов представлена в **табл. 1**.

Проведенное аллергологическое обследование позволило уточнить спектр причинных аллергенов (**табл. 2**).

Лечение пациентки проводилось препаратом дупилумаб 300 мг подкожно каждые 2 нед на протяжении 52 нед. Эффективность терапии оценивалась на протяжении 52 нед. Критерии эффективности терапии АтД оценивались в динамике по шкале SCORAD, которая предусматривает балльную оценку 6 объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Для оценки эффективности терапии БА использованы Asthma Control Test (ACT), а также исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии до лечения и на протяжении терапии. Выполнено динамическое мониторирование общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови.

## Обсуждение

Из протестированных 300 аллергенов 64 – выше предела обнаружения 0,3 kU/L. Общий IgE составил 2645 kU/L. Установлена полисенсibilизация к атопическим аллергенам пыльцы деревьев, сорняков, злаков, домашним пылевым и амбарным клещам, эпидермальным аллергенам, к пищевым продуктам животного происхождения, специям, фруктам, орехам. Наличие сенсibilизации к плесневым и дрожжевым грибам, в частности *Malassezia sympodialis* (22,92 kU/L), является маркером тяжести течения АтД, что отражает клиническое течение заболевания.

Сенсibilизация к аллергенным молекулам, которые являются маркерами перекрестной реактивности между различными источниками аллергенов, позволяет определять терапевтическую тактику по ведению пациента и установить пищевые аллергены. Так, у пациентки Ц. 2006 г.р. обнаружена перекрестно-реактивная сенсibilизация к аллергенам белков PR-10, белкам – переносчикам липидов (nsLTPs), цистеиновым протеазам, запасным белкам, липокалинам и аргининкиназе.

Установлена сенсibilизация к главному аллергену пыльцы березы Bet v 1 (41,1 kU/L), основной сенсibilизирующей молекуле, что объясняет кросс-реактивность IgE между пыльцой орешника Cor a 1.0103 (40,65 kU/L), ольхи Aln g 1 (32,73 kU/L), бука Fag s 1 (37,8 kU/L). Bet v 1 является прототипом всех аллергенов PR-10 пыльцы букоцветных, сырых фруктов, орехов, овощей, бобовых и отвечает за перекрестные аллергические реакции между пыльцой и пищевыми продуктами. Так, наличие сенсibilизации к аллергену яблока Mal d 1 (8,77 kU/L), клубники Fra al+3 (8,62 kU/L), фундука Cor a 1.0401 (11,99 kU/L), арахиса Ara h 8 (5,71 kU/L) и сои Gly m 4 (22,11 kU/L) объясняет синдром оральной аллергии у пациентки, который относят к легким проявлениям аллергии. Белки PR-10 являются термолабильными, что позволило рекомендовать употребление в пищу термически обработанных пищевых продуктов и исключить истинную аллергию к яблоку и арахису, так как за развитие этих реакций отвечают другие молекулы аллергенов яблока (Mal d 2, Mal d 3) и арахиса (Ara h 1, Ara h 2), на которые не выявлена сенсibilизация.

Также выявлена сенсibilизация к nsLTPs. Постенница Par j 2 (0,60 kU/L) – сорная трава – и персик Pru p 3 (0,73 kU/L) входят в семейство аллергенов nsLTP и являются маркерами сенсibilизации. Аллергические симптомы, связанные с аллергией на персик, варьируют от синдрома оральной аллергии до тяжелых анафилактических реакций. Pru p 3 имеет высокую степень перекрестной реактивности между ботанически близкими видами (например, косточковыми) и может вызывать анафилаксию. Устойчив к нагреванию и пищеварению. Обнаружена сенсibilизация к кунжуту – Ses i 1 (0,54 kU/L), который является запасным белком, связанным с клиническими реакциями вплоть до анафилаксии. Аллергены устойчивы к нагреванию и пищеварению. Пациентке рекомендовано исключить из рациона персик, кунжут.

Диагностированная сенсibilизация у пациентки Ц. 2006 г.р. может приводить к развитию тяжелых анафилактических реакций, что определяет пищевые ограничения у конкретного пациента и применение набора для неотложной помощи (включая автоинжектор адреналина).

Сенсibilизация к аллергенам цистеиновых протеаз, таким как американский клещ домашней пыли Der f 1 (41,43 kU/L), европейский клещ домашней пыли Der p 1 (39,88 kU/L), а также к аргининкиназе Bla g 9 (1,34 kU/L) и липокаину Bos d 2 (20,46 kU/L) вызывает ингаляционные симптомы в виде аллергического риноконъюнктивита

**Таблица 2. Аллергологическое обследование – «Аллергочип ALEX<sup>2</sup>»**

**Table 2. Allergological examination – Allergochip ALEX<sup>2</sup>**

	Пыльца злаков	1
Пыльца	Пыльца деревьев	4
	Пыльца сорняков	3
Клещи	Домашние клещи и амбарные клещи	4
	Плесень и дрожжевые грибы	4
Микроорганизмы	Бобовые культуры	4
	Продукты растительного происхождения	Злаки
Специи		4
Фрукты		3
Продукты животного происхождения	Орехи и семена	3
	Яйцо	2
	Рыба и морепродукты	1
Яды и насекомые	Мясо домашних животных	2
	Таракан	3
Перхоть животных	Домашний скот	4
	PR-10	4
LTPs		1
Запасные белки		4
Липокалин		4
NPC2		4
Аргининкиназа		2
<b>Общий IgE (kU/L)</b>		<b>2645</b>

*Примечание.* PR-10 – белки, NPC2 – белки, LTPs – белки – переносчики липидов.

та и аллергической астмы, что клинически подтверждено наличием симптомов у пациентки. Рекомендуется избегать аллергенов и использовать специальные чехлы для одеял, матрасов, подушек, что снизит аллергенную нагрузку.

Благодаря проведенному исследованию обнаружена сенсibilизация к куриному яйцу (2,45 kU/L). Аллергические симптомы, связанные с куриным яйцом, включают тяжелые анафилактические реакции, а также желудочно-кишечные симптомы и ухудшение состояния кожи у людей, страдающих АтД, что позволяет исключить из рациона питания этот продукт.

Таким образом, проведенное аллергологическое обследование при помощи аллергочипа ALEX<sup>2</sup> позволило установить молекулярные компоненты первичных причинных аллергенов, прогнозировать течение аллергического заболевания, осуществлять успешные элиминационные мероприятия в отношении пищевых аллергенов, сохранив максимальный набор питательных веществ в рационе пациента.

*Обоснование для назначения дупилумаба.* Учитывая тяжесть течения заболевания АтД, прием системных КС короткими курсами 3 раза в год (преднизолон *per os* 10 мг/с) с непродолжительным эффектом, поражение кожных покровов 94,4 балла, сопутствующее заболевание – БА, неконтролируемая, средней степени тяжести, ребенку назначен дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 нед подкожно на протяжении



**Рис. 2.** Состояние рук пациентки Ц. на момент поступления (03.08.2020).

**Fig. 2.** The condition of patient's C. hands at the time of receipt admission (03.08.2020).



**Рис. 3.** Состояние рук пациентки Ц. после введения 1-й инъекции.

**Fig. 3.** The condition of patient's C. hands after the 1st injection.

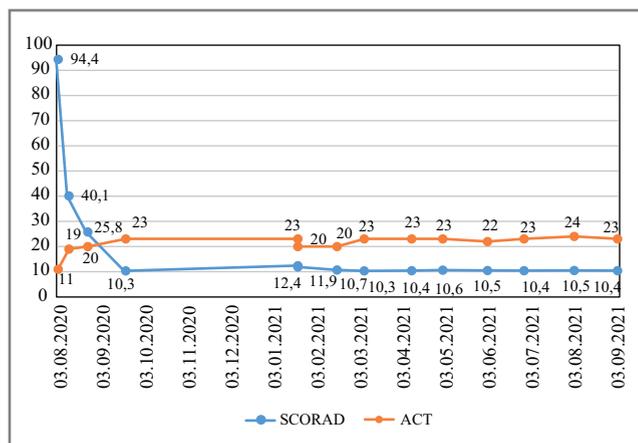
52 нед. Терапия биологическим препаратом дупилумаб 300 мг проводится за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования КБР в рамках обязательного медицинского страхования.

Анализ состояния пациентки в динамике лечения с помощью различных шкал индексов показал, что до начала терапии дупилумабом 300 мг поражение кожного покрова при АтД у пациентки Ц. по шкале SCORAD составило 94,4 балла (рис. 2).

После введения 1-й инъекции дупилумаба 300 мг наблюдалось значительное улучшение показателей по шкале SCORAD (40,1 балла) при АтД (рис. 3).

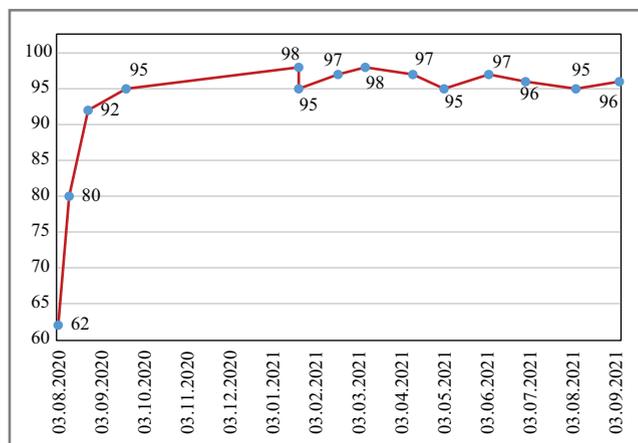
В период лечения БА имела неконтролируемое течение, как видно по АСТ-тесту (11 баллов). После введения 1-й инъекции стабилизировалось течение БА, АСТ-тест составил 19 баллов (рис. 4).

Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) измеряли с использованием спирометра при форсированном выдохе. При поступлении значение ОФВ<sub>1</sub> составило 62% должного. После введения 1-й инъекции дупилумаба



**Рис. 4.** Динамика показателей шкал SCORAD и АСТ (баллы).

**Fig. 4.** Dynamics of indicators of SCORAD and ACT scales (points).



**Рис. 5.** Динамика ОФВ<sub>1</sub> (% должных величин).

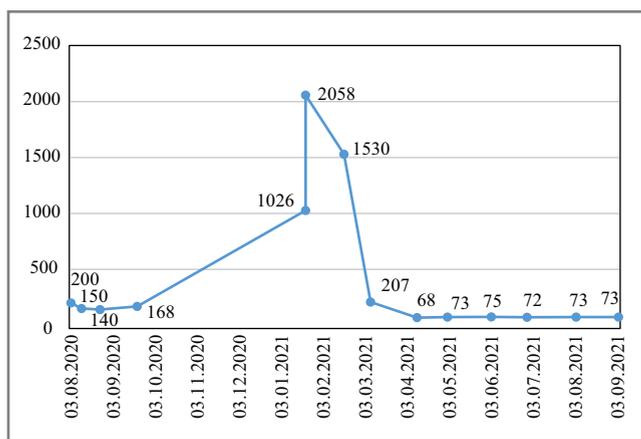
**Fig. 5.** Dynamics of forced expiratory volume (% of the predicted values).

300 мг улучшились показатели ФВД – ОФВ<sub>1</sub> (80% должных величин). На протяжении 2 мес (август, сентябрь) отмечалась выраженная положительная динамика клинического показателя дыхания (рис. 5).

Следовательно, на фоне проводимой терапии дупилумабом достигнут контроль над течением БА, что подтверждается положительной динамикой показателей ФВД, а также снижением объема воспалительного поражения кожного покрова согласно шкале SCORAD.

Учитывая сложности в оценке активности аллергического процесса у больных АтД, особенно при тяжелом, непрерывно рецидивирующем течении, представляется актуальным исследование клинической значимости эозинофилов крови у детей АтД. При поступлении пациентки на лечение количество эозинофилов в крови в абсолютных значениях – 200 кл/мкл, но при проведении лечения дупилумабом этот показатель варьировал до 2058 кл/мкл в максимальных значениях, в последующем продолжая колебания 72–75 кл/мкл в процессе лечения (рис. 6).

В октябре 2020 г. у пациентки Ц. была диагностирована вирусная пневмония (COVID-19), в связи с чем инъекции дупилумаба 300 мг приостановлены. Обострение АтД в период приостановления терапии незначительно, купировано местными гормональными средствами. После



**Рис. 6. Динамика количества эозинофилов крови (кл/мкл).**  
**Fig. 6. Dynamics of the number of blood eosinophils (cl/mcl).**

выздоровления от вирусного заболевания биологическая терапия АтД и БА продолжена. При очередных введениях дупилумаба 300 мг 21.11.2020, 27.01.2021 и 25.02.2021 зарегистрировано проходящее повышение уровня эозинофилов в крови от 1026 до 2058 кл/мкл, что связано с механизмом действия препарата и согласуется с гипотезой о том, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани за счет ингибирования продукции эотаксинов вследствие блокирования ИЛ-4, 13, но не влияет на продукцию эозинофилов или выход эозинофилов из костного мозга [6]. В последующем значения уровня эозинофилов достигли нормальных значений. Таким образом, зависимость значения эозинофилов крови от активности воспалительного процесса подтверждает динамика показателя на фоне терапии дупилумабом при стихании аллергического воспаления.

Далее 14.05.2021 введена очередная доза препарата. По результатам наблюдения кожные покровы очистились, приступов удушья не отмечалось (рис. 7).

Шкала SCORAD соответствовала 10,6 балла, АСТ-тест – 23 балла, показатели ФВД соответствовали нормальным значениям. Улучшение ОФВ<sub>1</sub> у девочки-подростка было быстрым и устойчивым на протяжении всего 52-недельного периода наблюдения. Индекс SCORAD через 9 мес снизился в среднем на 80 баллов. Следует отметить, что у пациентки с первоначально повышенным значением эозинофилов крови отмечено снижение его уровня на фоне лечения более чем в 2 раза.

### Заключение

Появление биологических препаратов, направленных на основные цитокины, участвующие в формировании Т2-воспаления при АтД и БА, открыло новые возможности для достижения контроля заболеваний.

Терапия дупилумабом у подростков с тяжелым АтД приводит к клинически значимому улучшению признаков и симптомов АтД, снижению зуда и повышению качества жизни, а также значимому сокращению обострений БА, улучшению функции легких, улучшению контроля и уменьшению дозы оральных глюкокортикостероидов. Таргетный биологический препарат дупилумаб способен прицельно воздействовать на ключевые звенья патогенеза АтД и БА и снижать бремя тяжелого заболевания.



**Рис. 7. Состояние рук пациентки Ц. в процессе лечения (14.09.2021).**

**Fig. 7. The condition of patient's C. hands during treatment (09.14.2021).**

Следовательно, применение дупилумаба при АтД и БА способствует достижению контроля заболевания и улучшению качества жизни пациента.

Выражаем признательность Территориальному фонду обязательного медицинского страхования Кабардино-Балкарской республики за возможность лечения пациента таргетным препаратом дупилумаб, а также ООО «Центр диагностики аллергии» за спонсорское участие на диагностическом этапе ведения пациента и сотруднику ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики Е.Л. Муждабаевой за помощь в сборе данных и обработке информации.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ медицинских данных и фотографий.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава КБР, протокол №3-2022 от 31.01.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of (Allergology and Immunology Center, Nalchik, Protocol No.3-2022 dated January 31, 2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Список сокращений

АтД – атопический дерматит  
 БА – бронхиальная астма  
 ИЛ – интерлейкин  
 КС – кортикостероид  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ФВД – функция внешнего дыхания  
 АСТ – Asthma Control Test  
 IgE – иммуноглобулин E  
 SCORAD – Scoring of Atopic Dermatitis

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации 2021 «Атопический дерматит». Режим доступа: [https://www.cr.minzdrav.gov.ru/clin\\_recomend-2021](https://www.cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend-2021) Ссылка активна на 02.02.2022 [Clinical practice guidelines 2021 "Atopic dermatitis". Available at: [https://www.cr.minzdrav.gov.ru/clin\\_recomend-2021](https://www.cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend-2021). Accessed: 02.02.2022 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA1474
2. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol.* 1923;8:163-82.
3. Price KN, Krase JM, Loh TY, et al. Racial and ethnic disparities in global atopic dermatitis clinical trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):378-80. DOI:10.1111/bjd.18938
4. Hanifin M, Rajka N. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venerol.* 1980;114:146-8. DOI:10.2340/00015555924447
5. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. DOI:10.1038/nrd4624
6. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb).* 2019;29(2):020501. DOI:10.11613/BM.2019.020501
7. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., и др. Полиморфизм некоторых генов иммунного ответа при атопическом дерматите. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(5):24-7 [Maksimova YuV, Svechnikova EV, Maksimov VN, et al. Polymorphism of some immune response genes in atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2015;14(5):24-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma201514524-27
8. Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Ушакова Д.В., Ойноткинова О.Ш. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(6):768-75 [Svechnikova EV, Marshani ZB, Ushakova DV, Oinotkinova OS. Dupilumab in the clinical practice: Clinical case of severe atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2019;18(6):768 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma201918061768
9. Жестков А.В., Побежимова О.О. Основные аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021;3(66):27-34 [Pobezhimova OO, Zhestkov AV. The main aspects of the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children. *Allergology and immunology in pediatrics.* 2021;18(3):27-34 (in Russian)]. DOI:10.53529/2500-1175-2021-3-27-34
10. Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Руднева Н.С. Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Медицинский алфавит.* 2021;9:39-3 [Kruglova LS, Shatohina EA, Rudneva NS. Efficacy and safety of dupilumab in complex treatment of patients with severe atopic dermatitis. *Medical Alphabet.* 2021;18(9):39-43 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-9-39-43
11. Ревякина В.А., Геппе Н.А., Малахов А.Б., и др. Биологические препараты в терапии атопического дерматита и бронхиальной астмы: фокус на дупилумаб. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2021;2:129-37 [Reviakina VA, Geppе NA, Malakhov AB, et al. Biological drugs in the therapy of atopic dermatitis and bronchial asthma: focus on dupilumab. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2021;18(2):129-37 (in Russian)]. DOI:10.26442/26586630.2021.2.201053
12. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба. *Качественная клиническая практика.* 2020;(3):15-26 [Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2020;18(3):15-26 (in Russian)]. DOI:10.37489/2588-0519-2020-3-15-26
13. Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии. *Медицинский алфавит. Дерматология.* 2019;1(7):29-32 [Kruglova LS, Gensler EM. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet.* 2019;1(7):29-32 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32
14. Boguniewicz M, Beck LA, Sher L, et al. Dupilumab Improves Asthma and Sinusoidal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1212-23.e6. DOI:10.1016/j.jaip.2020.12.059
15. Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Гаджиева М.К., Луценко Л.С. Опыт применения дупилумаба в комплексной терапии бронхиальной астмы и атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике: обзор литературы и клинические примеры. *Практическая пульмонология.* 2019;3:84-93 [Fomina DS, Serdotetskova SA, Gadzhieva MK, Lutsenko LS. The experience of using dupilumab in the complex therapy of bronchial asthma and atopic dermatitis in adults in real clinical practice: literature review and clinical examples. *Practical Pulmonology.* 2019; 3: 84-93 (in Russian)].
16. Хутуева С.Х., Шогенова М.С., Алиева И.З., Шогенова Л.С. Новые возможности терапии Т2-ассоциированных заболеваний. *Consilium Medicum.* 2021;23(8):662-7 [Hutueva SH, Shogenova MS, Alieva IZ, Shogenova LS. New possibilities of therapy of T2-associated diseases. *Consilium Medicum.* 2021;23(8):662-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.8.201183

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней

О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, А.Г. Чучалин<sup>3</sup>, В.А. Максимов<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Фонд им В.П. Филатова, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Работы В.П. Филатова положили начало изучению и клиническому применению гидролизатов плаценты человека (ГПЧ). К настоящему времени в базе данных PubMed представлено более 5000 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям ГПЧ. Исследования пептидного состава ГПЧ, проводимые методами современной протеомики, позволили предложить комплекс молекулярных механизмов воздействия ГПЧ при различных патологиях. В статье рассмотрены эффекты ГПЧ на терапию заболеваний печени, атопического дерматита, вирусных инфекций (герпеса, COVID-19, вирусного гепатита), болезней перегрузки железом и синдрома хронической усталости. Стимулирование ГПЧ регенераторных возможностей организма важно для ускорения и улучшения качества ранозаживления, лечения заболеваний суставов и репродуктивной системы.

**Ключевые слова:** гидролизаты плаценты человека, гепатопротекция, хроническое воспаление

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Максимов В.А. Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней. Терапевтический архив. 2022;94(3):434–441. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201408

REVIEW

## Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day: Review

Olga A. Gromova<sup>1,2</sup>, Ivan Yu. Torshin<sup>1</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>3</sup>, Valeriy A. Maximov<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center "Informatics and Management" of RAS, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Filatov's Fund, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

Works of V.P. Filatov and his school laid the foundation for the study and clinical use of human placenta hydrolysates (HPH). To date, the PubMed database contains more than 5,000 publications on basic and clinical research on HPH. Studies of the peptide composition of HPH, carried out using the methods of modern proteomics, have made it possible to propose a complex of molecular mechanisms of the action of HPH in various pathologies. The article discusses the effects of HPH on the treatment of liver diseases, atopic dermatitis, viral infections (herpes, COVID-19, viral hepatitis), iron overload and chronic fatigue syndrome. Stimulation of HPH regenerative capabilities of the body is important for accelerating and improving the quality of wound healing, treatment of diseases of the joints and the reproductive system.

**Keywords:** human placenta hydrolysates, hepatoprotection, chronic inflammation

**For citation:** Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maximov VA. Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day: Review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):434–441. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201408

## Введение

Исследования научной школы В.П. Филатова, проводимые с начала 1930-х гг., позволили сформулировать учение об определенных «биогенных стимуляторах», которые являются действующим началом при проведении «тканевой терапии» [1]. Было показано, что биогенные стимуляторы в составе тканевых препаратов:

- 1) «не специфичны ни в гистологическом, ни в видовом отношении» (что подразумевает наличие определенных веществ в различных тканях различных организмов);

- 2) «действуют на весь организм и модулируют состояние систем органов»;
- 3) могут быть извлечены из тканей в виде «стерилизованных водных экстрактов» (содержащих, в частности, дикарбоновые кислоты, гормоны, ферменты и другие белки);
- 4) проявляют особые свойства в биологических тестах (заживление ран, влияние на обмен углеводов и др.);
- 5) модулируют «ферментативную деятельность организма» [2].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Громова Ольга Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. Тел.: +7(499)135-24-29; e-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

**Торшин Иван Юрьевич** – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. ORCID: 0000-0002-2659-7998

**Чучалин Александр Григорьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук., проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель правления Российского респираторного общества. ORCID: 0000-0002-5070-5450

**Максимов Валерий Алексеевич** – д-р мед. наук, проф. каф. диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4120-1071

✉ **Olga A. Gromova.** E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

**Ivan Yu. Torshin.** ORCID: 0000-0002-2659-7998

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

**Valeriy A. Maximov.** ORCID: 0000-0003-4120-1071

Академик В.П. Филатов подчеркивал, что «химическая природа биогенных стимуляторов и механизм химических реакций, ведущих к образованию их в тканях и организмах, еще недостаточно изучены» и что необходимо внести «ясность в учение о биогенных стимуляторах» [1]. В настоящее время посредством использования методов современной биохимии, молекулярной биологии и постгеномной фармакологии (транскриптомика, протеомика, метаболомика) становится возможным внести искомую ясность в учение о биогенных стимуляторах, входящих в состав гидролизатов плаценты человека (ГПЧ).

В настоящее время, по данным PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), имеется более 5000 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям ГПЧ. Фундаментальные исследования пептидного [3], микроэлементного [4] и витаминного [5] состава ГПЧ позволили охарактеризовать степень фармацевтической стандартизации ГПЧ и в то же время сформулировать механизмы действия ГПЧ на молекулярном уровне. В частности, был проведен анализ пептидной фракции стандартизованного ГПЧ (СГПЧ) Лаеннек посредством высокоточной масс-спектрометрии, иммуноферментного анализа и секвенирования выделенных пептидов, позволивший сформулировать ряд ранее неизвестных молекулярных механизмов действия ГПЧ [3]. Результаты клинических исследований ГПЧ указывают на широкий спектр применения стандартизованных ГПЧ: гепатопротекция, иммуномодуляция, ранозаживление, противовирусные и противовоспалительные эффекты, повышение адаптационных резервов организма, лечение климактерических расстройств [6].

В настоящей статье систематизированы результаты фундаментальных и клинических исследований ГПЧ. В анализируемый массив литературы вошло 5476 публикаций, найденных в базе данных PubMed по запросу: «(placenta extract\*) OR (placental extract\*) OR (placenta\* hydrolysat\*)». Анализ этого массива научных публикаций проведен с использованием современных подходов к машинному обучению, развиваемых в рамках топологического подхода к распознаванию [7]. Далее последовательно рассмотрены эффекты ГПЧ на лечение заболеваний печени и других внутренних органов, заживление ран, поддержание состояния кожи, терапию синдрома хронической усталости, лечение заболеваний суставов, атопического дерматита (АтД), вирусных и бактериальных инфекций, а также применение препаратов ГПЧ в лечении заболеваний, связанных с репродуктивной сферой.

### Лечение заболеваний печени

ГПЧ применяется для лечения алкогольных и неалкогольных стеатогепатитов [8], вирусно-паразитарных заболеваний печени [9], улучшения моторной функции билиарного тракта [10]. ГПЧ улучшают эффективность противовирусной терапии хронических гепатитов в стадии цирроза и устраняют резистентность к противовирусным препаратам, снижая выраженность нежелательных явлений (гипертермия, мышечная слабость, панцитопения) [11]. Молекулярные механизмы гепатопротекторного действия ГПЧ включают:

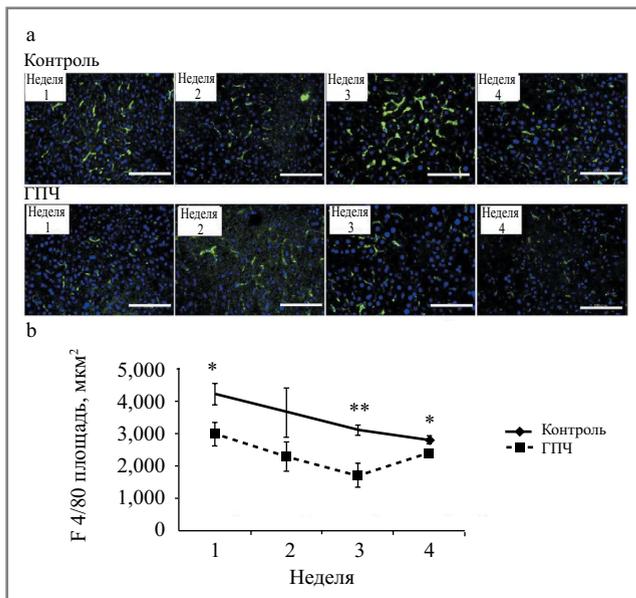
- 1) цитопротекцию;
- 2) восстановление чувствительности клеток к глюкозе;
- 3) нормализацию артериального давления;
- 4) устранение дислипидемии;
- 5) противовоспалительный эффект;
- 6) антиоксидантный эффект [12].

СГПЧ снижал гепатотоксичность метотрексата у крыс посредством регулирования антиоксидантных и противовоспалительных реакций. В течение 2 нед самцам крыс вводили метотрексат (5 мг/кг *per os*) либо при введении инъекций СГПЧ (10 мг/кг внутривенно, опытная группа), либо при отсутствии инъекций ГПЧ (контроль). У крыс, получавших метотрексат, отмечено значимо ( $p < 0,01$ ) повышенное содержание ферментов печени аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, общего билирубина, общего холестерина и триглицеридов. Инъекции СГПЧ значимо снижали повышенные уровни этих биомаркеров ( $p < 0,001$ ). Кроме того, инъекции ГПЧ снижали уровень малонового диальдегида (биомаркер окислительного стресса), повышали уровень антиоксиданта глутатиона и активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в печени. Применение ГПЧ способствовало снижению концентрации провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ)-6 и 10, которые повышались под действием метотрексата. Гистопатологические исследования показали, что метотрексат вызывает выраженные нарушения структуры клеток и провоспалительные повреждения структуры тканей печени, тогда как введение ГПЧ способствовало устранению этих нарушений [13].

Антиапоптотические эффекты ГПЧ Лаеннек *in vivo* и *in vitro* установлены при гепатотоксичности у крыс, вызванной бактериальными липополисахаридами. Крысам вводили липополисахариды совместно с ГПЧ либо без него (контроль). По сравнению с контролем, применение ГПЧ эффективно защищало гепатоциты от апоптоза, приводя к снижению активности АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, уменьшению концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при одновременном повышении уровня внутриядерного антигена пролиферирующих клеток (белок PCNA). ГПЧ активировал экспрессию антиоксидантных ферментов СОД1/СОД2, глутатионпероксидазы и каталазы, что способствовало снижению концентраций активных форм кислорода в цитозоле и в митохондриях [14].

СГПЧ снижал выраженность фиброза печени на модели неалкогольного стеатогепатита, вызванного диетарным дефицитом метионина и холина у мышей. Эффекты СГПЧ (Лаеннек) были изучены на линии мышей dB/dB, для которых характерны ожирение и инсулинорезистентность. Холиндефицитная диета вызвала атрофию печени, сопровождающуюся фиброзом синусов печени. СГПЧ дозозависимо снижал периваскулярный фиброз и экспрессию профибротических генов *Acta2* (актин), *Coll1a1* (коллаген) и *Tgfb1* (трансформирующий фактор роста) в звездчатых клетках печени, также ингибируя сигнальный каскад Smad-белков (передача сигналов от рецептора Tgfb1). СГПЧ повышал интенсивность экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные ферменты каталазу (ген *Cat*), СОД1 (ген *Sod1*), хинон-редуктазу (ген *Nqo1*), гемоксидазу (ген *Hmox1*). Также ГПЧ повысил интенсивность экспрессии гена транскрипционного фактора  *NRF2*, регулирующего гены антиоксидантного ответа [15]. Применение СГПЧ в модели неалкогольного стеатогепатита также снижает содержание ФНО- $\alpha$  и металлопротеиназы-9, повышая экспрессию синтазы азота и антиапоптотических факторов bcl-2 и bcl-xL [16].

В клинических исследованиях показано влияние СГПЧ на моторную функцию билиарного тракта у пациентов с жировой дистрофией печени [10]. Лечение ГПЧ пациентов с жировым гепатитом, не откликаясь на модификацию



**Рис. 1.** Влияние СГПЧ на накопление макрофагов при перегрузке железа *in vivo*: *a* – иммуноокрашивание на F4/80 (основной маркер макрофагов) в срезах образцов печени, собранных у мышей на диете с избытком MCD-Fe в течение указанного времени, с обработкой СГПЧ или без нее. Зеленый – F4/80; синий – DAPI (окраска на ДНК). Шкала = 100 мкм; *b* – количественные оценки общей площади F4/80-положительных клеток на 200 полей микроскопа [25].

*Примечание.* \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  – эффект СГПЧ по сравнению с контролем.

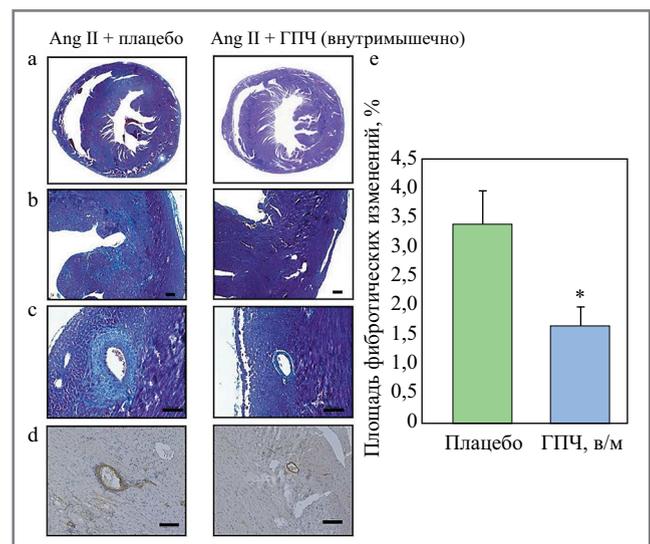
**Fig. 1.** Influence of SHPH on macrophage accumulation during iron overload *in vivo*: *a* – immunostaining for F4/80 (a major macrophage marker) in sections of liver samples collected from mice on a diet with an excess of MCD-Fe for the indicated time, with or without treatment with CHS. Green – F4/80; Blue – DAPI (staining for DNA). Scale = 100  $\mu\text{m}$ ; *b* – quantification of the total area of F4/80-positive cells per 200 microscope fields [25].

диеты и других факторов образа жизни, приводило к значительному снижению активности АСТ, АЛТ и улучшению гистологической картины печени [17].

### Об использовании ГПЧ для протекции других внутренних органов

СГПЧ характеризуются протективными эффектами по отношению не только к печени, но и другим внутренним органам (легкие, почки, сердце, мозг, мышцы и др.). Применение ГПЧ снижало структурные изменения легких, индуцированные амиодарозом [18], показало кардиопротекторное действие на модели адреналинового повреждения сердца [19], подавляло гипертрофию и фиброз тканей сердца на модели кахексии [20], может способствовать снижению саркопении [21], нейропротекции [22] и защите органов от гемосидероза [23].

Напомним, что отложения железа в печени характерны для пациентов с хроническим гепатитом, циррозом, неалкогольным стеатогепатитом и являются признаком ухудшения состояния пациента. ГПЧ Лаеннек способствует элиминации гемосидероза – избыточных отложений неорганического железа в тканях. В составе СГПЧ идентифицированы 19 пептидов, важных для регуляции гомеостаза железа. Регулируя уровни гепсидина, основного гормона гомео-



**Рис. 2.** Влияние ГПЧ на модель гипертрофии и фиброза сердца у мышей: *a* – окрашивание по Массону срезов сердца, обработанных ангиотензином (Ang II) в течение 7 сут; *b* – увеличение части стенки левого желудочка. Окрашивание в синий цвет указывает на интерстициальный фиброз; *c* – окрашивание по Массону, показывающее периваскулярный фиброз (синее окрашивание) вокруг коронарной артерии; *d* – иммуноокрашивание  $\alpha\text{SMA}$  в стенке левого желудочка указывает на обильные миофибробласты в ткани, заживающей после 7 дней воздействия коронарной ишемии. Масштабные линейки в *b*, *c*, *d* составляют 100 мкм; *e* – процентное соотношение фиброзных площадей. Площадь фиброза на поле микроскопа рассчитывалась при 100-кратном увеличении [25].

*Примечание.* \* $p < 0,05$ .

**Fig. 2.** Effect of SHPH on a model of cardiac hypertrophy and fibrosis in mice: *a* – Masson staining of heart sections treated with angiotensin (Ang II) for 7 days; *b* – enlargement of part of the wall of the left ventricle. Blue staining indicates interstitial fibrosis; *c* – Masson stain showing perivascular fibrosis (blue) around the coronary artery; *d* –  $\alpha\text{SMA}$  immunostaining in the left ventricular wall indicates abundant myofibroblasts in tissue healing after 7 days of exposure to coronary ischemia. Scale bars in *b*, *c*, *d* are 100  $\mu\text{m}$ ; *e* – percentage of fibrous areas. The area of fibrosis in the microscope field was calculated at 100x magnification [25].

стаза железа, снижая интенсивность синтеза ферритина, а также проявляя противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, эти пептиды способствуют устранению нарушений обмена железа [24]. Данные результаты подтверждены на модели хронической перегрузки железом у крыс, которая воспроизводилась посредством длительного (2 мес) приема  $\text{FeSO}_4$  или полимальтозного железа. СГПЧ Лаеннек приводил к уменьшению повреждения гепатоцитов и гемосидероза печени, почек и головного мозга [23].

Показано также влияние СГПЧ на метаболизм железа у мышей линии C57BL/6 с моделью перегрузки железом, вызванной диетой с дефицитом метионина и холина на фоне повышенного содержания железа в пище (2% вместо ~0,00001%). Гемосидероз вокруг воротной вены печени развивался уже спустя 1 нед диеты, перегруженной железом. Эта диета вызвала повышение уровня гепсидина (который ускоряет выведение железа из организма) в сыворотке крови, накопление активированных макрофагов в

синусах печени, повышенную экспрессию в печени генов, связанных с воспалением и окислительным стрессом. Применение СГПЧ привело к заметному снижению отложения железа в печени с соответствующим увеличением уровня экскреции железа с желчью, снижением накопления активированных макрофагов (рис. 1) [25].

СГПЧ подавляет гипертрофию и фиброз тканей сердца на модели кахексии у мышей, индуцированной ангиотензином II (Ang II). ГПЧ сохранял массу тела, процент жировых отложений, мышечную массу тела без какого-либо воздействия на количество потребляемой пищи. Инфузия Ang II вызывала гипертрофию и фиброз сердца, а СГПЧ подавлял воспаление и окислительный стресс в митохондриях (рис. 2) [20].

В экспериментах на культурах эндотелиоцитов (линии HUVEC и EA.hy926) показано, что добавление гидролизата свиной плаценты уменьшает нарушения функции эндотелиоцитов, вызванные высоким содержанием глюкозы в культуре. Под воздействием гидролизата отмечено значительное увеличение жизнеспособности и миграции клеток в условиях глюкозного стресса, зарегистрировано восстановление активации каскадов PI3K/Akt/ERK1/2 [26].

Антиоксидантное действие СГПЧ исследовано на клеточной модели саркопении. Мышечные клетки линии C2C12, предварительно обработанные  $H_2O_2$ , при добавлении СГПЧ значимо (+15%) увеличивали жизнеспособность. ГПЧ восстанавливал морфологию миоцитов до состояния клеток, культивируемых в нормальных условиях. Сниженная гибель миоцитов при добавлении ГПЧ была связана со снижением интенсивности экспрессии миостатина – белка, который подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани [21].

При воздействии на культуру первичных культивируемых кортикальных нейронов, обработанных амилоидным белком, стандартизированный гидролизат плаценты лошади (JBR-F-02) усиливал нейрогенез, дозозависимо увеличивая число нервных стволовых клеток и длину дендритов [27].

СГПЧ ослаблял неврологические симптомы в экспериментальном рассеянном склерозе на модели аутоиммунного энцефаломиелимита, вызванного инъекцией гликопротеина миелиновых олигодендроцитов MOG. Лечение СГПЧ начинали с 4-го дня после инъекции MOG путем внутривентрикулярного введения (0,2 мг/кг СГПЧ, через день, 4 нед). Введение СГПЧ значимо снижало среднее значение балла клинической тяжести течения аутоиммунного энцефаломиелимита у мышей, уменьшало выраженность системного воспаления и ослабляло демиелинизацию. Концентрация ИЛ-23 (активирует провоспалительные Т-клетки типа  $Th_{17}$ ) достоверно снижалась в сыворотке крови, а концентрация ИЛ-27 (поддерживает баланс про- и противовоспалительных процессов) значимо увеличивалась [22].

### Воздействие ГПЧ на заживление ран и состояние кожи

Регенераторное действие СГПЧ обусловлено особенностями пептидного состава, который способствует активации рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) [28]. Экспериментальные исследования показали эффективность СГПЧ для ускорения ранозаживления в модели лоскутной раны [29], эпителизации ран роговицы [30], нормализации пигментации кожи [31] (что важно для профилактики так называемого порфиринового старения кожи [32]). СГПЧ также способствует нормализации роста волос [33]. В клинической практике очерчены перспективы применения СГПЧ для лечения рубцовых изменений кожи [34]. СГПЧ

применяют для лечения подслизистого фиброза полости рта [35]. Разработан способ лечения хронического воспаления при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки рта с элементами гиперкератоза [36].

### Антистрессовые эффекты и терапия синдрома хронической усталости

Продемонстрированы возможности использования ГПЧ в восстановительном лечении и в терапии пациентов с синдромом хронической усталости [37–39]. Применение ГПЧ было эффективно при синдроме хронической усталости в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [40]. Положительные эффекты ГПЧ при синдроме хронической усталости связаны, в частности, с модуляцией функции митохондрий специфическими пептидами в составе ГПЧ [41]. Кроме того, на модельном организме *Caenorhabditis elegans* в условиях теплового, токсического и окислительного стресса показано, что добавление ГПЧ увеличивало продолжительность жизни *C. elegans* на 92% по сравнению с контролем. Геропротекторные эффекты ГПЧ Лаеннек связаны с наличием в его составе фрагментов проэнкефалина А и пептидов-ингибиторов таргетных белков CDK1, IKK $\beta$ , mTOR [42, 43].

### Лечение заболеваний суставов и костной ткани

Показано влияние СГПЧ на заживление связок у крыс ( $n=99$ ). ГПЧ поддерживал число активированных макрофагов, аналогичное интактной группе. В результате применения ГПЧ отмечены более низкие уровни дегенеративных изменений через 4 нед после лечения, повышенная экспрессия коллагена I типа и теномодулина в хондроцитах ( $p<0,05$ ) [44]. Интересно также отметить, что ГПЧ поддерживал дифференциацию и ангиогенез в ткани пульпы зубов, способствуя образованию дентина, одонтобластических слоев и дентинальных канальцев [45].

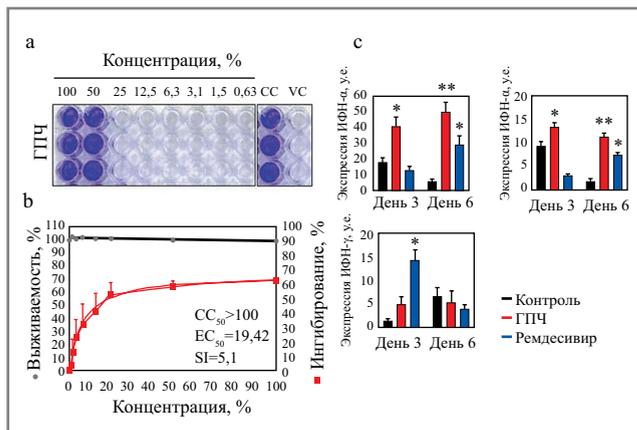
Результаты экспериментальных исследований препаратов на основе СГПЧ демонстрируют перспективность их применения в терапии остеоартрита [46]. Так, например, показан эффект инъекций ГПЧ Лаеннек у пациентов с остеоартритом коленного сустава: после 5-недельного курса лечения ГПЧ состояние пациентов улучшалось по шкале Келлгрена–Лоуренса на фоне снижения отечности коленного сустава [47].

### О применении ГПЧ в лечении АтД

В многочисленных исследованиях установлена эффективность использования СГПЧ в терапии АтД. Наличие в составе СГПЧ пептидов с противовоспалительными свойствами (фрагменты проэнкефалина, пептиды-ингибиторы каскада NF- $\kappa$ B [48]) и высокая степень стандартизации и очистки от примесей (которые могут вызывать аллергические реакции) [4–6] указывают на перспективность использования СГПЧ в лечении аллергии и АтД. К примеру, применение ГПЧ Лаеннек в комплексной терапии АтД у пациентов 18–52 лет приводило к существенному уменьшению степени выраженности основных клинических симптомов АтД по шкалам SCORAD и IGA по сравнению с применением стандартной схемы терапии [49].

### Антибактериальные и противовирусные свойства ГПЧ

Анализ ГПЧ Лаеннек позволил выделить 14 пептидов, характеризующихся потенциальным противовирусным



**Рис. 3. Эффекты ГПЧ против вируса SARS-CoV-2:** а – эффекты *in vitro* (клетки линии Vero).  $CC_{50}$  – цитотоксическая концентрация 50%;  $EC_{50}$  – эффективная концентрация 50%; SI – индекс селективности; б – эффекты *in vivo* (хорьки); в – сравнение экспрессии мРНК генов, кодирующих ИФН- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  в легочной ткани хорьков, инфицированных SARS-CoV-2. Проведено сравнение с противовирусным препаратом ремдесивир [25].

**Примечание.** \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ . День 3, День 6 – дни после инфицирования вирусом.

**Fig. 3. Effects of SHPN against the SARS-CoV-2 virus:** а – *In vitro* effects (Vero cells).  $CC_{50}$  – cytotoxic concentration 50%;  $EC_{50}$  – effective concentration 50%; SI is the selectivity index; б – effects *in vivo* (ferrets); в – comparison of mRNA expression of genes encoding IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  in the lung tissue of ferrets infected with SARS-CoV-2. A comparison was made with the antiviral drug remdesivir [25].

действием на всех стадиях жизненного цикла вирусов. Пептиды ГПЧ могут тормозить активацию вирусов (ингибирование белка HCFC1), слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование белка CD4), репликацию вируса (ингибирование белка STBP1), созревание вириона (ингибирование белков CRM1, VPS4B, TPR, пролин-изомеразы), отпочковывание вирусных частиц от клеточной мембраны (ингибирование белка NEDD4) [48].

Показана эффективность стандартизированных ГПЧ в лечении генитальной рецидивирующей герпес-вирусной инфекции 1 и 2-го типа. Дополнение терапии ацикловиром ГПЧ Лаеннек приводило к уменьшению длительности проявления повышенной температуры тела, озноба, головной боли, зуда и жжения [50].

Установлено прямое противовирусное действие ГПЧ Лаеннек против SARS-CoV-2. В эксперименте *in vitro* ГПЧ дозозависимо ослаблял репликацию вируса в культуре клеток линии Vero (клетки инфицировали SARS-CoV-2 и далее культивировали с ГПЧ в течение 72 ч). В эксперимент *in vivo* на хорьках применение ГПЧ приводило к снижению потерь массы тела и количества вирусов в смывах из носа, носовых раковинах и легких. ГПЧ усиливал экспрессию генов ИФН 1 и 2-го типов, что указывает на системную противовирусную эффективность ГПЧ (рис. 3) [51].

ГПЧ Лаеннек эффективен для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 на фоне гиперферритинемии. Как известно, гиперферритинемия при COVID-19 ассоциирована с дисфункцией печени и повышенным риском развития так называемого цитокинового шторма. Применение ГПЧ (6 мл на 350 мл 0,9% раствора NaCl, внутривенно, ка-

пельно первые 3 дня, с 4-го дня – 6 мл на 250 мл 0,9% раствора NaCl) у пациентов 39–86 лет с длительным застойным течением COVID-19 приводило к положительной клинической динамике: снижению концентрации ферритина (у мужчин – на 282 мкг/л, у женщин – на 80 мкг/л;  $p = 0,039$ ), увеличению оксигенации крови до диапазона физиологической нормы ( $p = 0,0029$ ), уменьшению объема повреждения легких по данным компьютерной томографии (в среднем на 10%;  $p = 0,0027$ ), повышению относительного содержания лимфоцитов (+8%;  $p = 0,04$ ), нормализации маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина, а также систолического артериального давления ( $p < 0,05$ ). Все пациенты, получавшие Лаеннек, выздоровели в течение 3–15 дней после начала применения препарата и были выписаны с отрицательным ПЦР-тестом на вирус SARS-CoV-2 [52].

ГПЧ также проявляют антибактериальные эффекты и тормозят рост колоний патогенных бактерий (так называемые биопленки). Обработка бактериальных колоний ГПЧ приводила к уменьшению количества внеклеточной ДНК (которая является маркером активности биопленки). Кроме того, ГПЧ противодействовал росту патогенной флоры в модели раны, содержащей биопленки [53].

### ГПЧ в лечении заболеваний репродуктивной системы

Показан терапевтический эффект ГПЧ Лаеннек на токсичность яичек, вызванную доксорубицином, у самцов крыс. При воспроизведении модели отмечено значительное снижение содержания тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови по сравнению с интактным контролем. Применение ГПЧ тормозит эти неблагоприятные гормональные воздействия доксорубицина [54].

ГПЧ улучшает инвазию трофобласта посредством регуляции экспрессии гена *HLA-G*. Регулируемая трофобластная инвазия и иммуномодуляция на границе фето-материнской области важны при имплантации и развитии плода [55]. Стандартизированный ГПЧ эффективен в лечении бесплодия у пациенток с недостаточной пролиферацией эндометрия. По данным М-эхографии применение ГПЧ приводило к значимому росту толщины эндометрия в пролиферативной фазе цикла, причем без стимуляции гиперпролиферации эндометрия. Положительный результат сохранялся как минимум на протяжении 6 мес после окончания терапии [56].

ГПЧ также применяют в лечении гипопластического хронического эндометрита – аутоиммунного заболевания, приводящего к бесплодию и невынашиванию. В то время как стандартная терапия (антибиотики) не оказывает влияния на клеточный состав эндометрия, использование ГПЧ приводило к нормализации клеточного состава (показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD56+) эндометрия, снижению аутоиммунизации (иммуноглобулин G), улучшению кровоснабжения мио- и эндометрия и утолщению эндометрия без гиперпролиферации [57].

### Заключение

Результаты, полученные научной школой В.П. Филова, легли в основу нового направления в фармакологии, связанного с изучением и применением многокомпонентных пептидных препаратов. К последним относятся, в частности, ГПЧ. Сложный состав СГПЧ требует стандартизации по различным компонентам состава (аминокислоты, жирные кислоты, пептиды, микроэлементы и др.). Расшировка

механизмов молекулярного действия СГПЧ становится возможной в контексте постгеномной фармакологии. Фундаментальные и клинические исследования СГПЧ для парентерального введения показали перспективность применения ГПЧ для регенерации тканей организма (восстановление паренхимы печени, ранозаживление и др.), снижения системного хронического воспаления и поддержки противовирусного иммунитета. Дополнение общепринятой терапии препаратами ГПЧ улучшает результаты лечения гепатитов различной этиологии (в том числе вирусного гепатита), герпетической инфекции, COVID-19, гемохроматоза, остеоартрита, хронического эндометрита, диффузной алопеции, рубцовых изменений кожи, АД и синдрома хронической усталости.

**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.** Статья написана в рамках исследований по гос. заданию РАН «Математические методы анализа данных и прогнозирования» № 0063-2019-0003. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The article was written as part of research on the state task of the Russian Academy of Sciences "Mathematical methods of data analysis and forecasting" No. 0063-2019-0003. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

#### Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АтД – атопический дерматит  
ГПЧ – гидролизат плаценты человека  
ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон  
СГПЧ – стандартизованный гидролизат плаценты человека  
СОД – супероксиддисмутаза  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
Ang II – ангиотензин II

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филатов В.П. Тканевая терапия. Клиническая медицина. М., 1950, Т. XXVIII, №1, с. 22-8 [Filatov VP. Tkanevaya terapiya. Klinicheskaya meditsina. Moscow, 1950, T. XXVIII, No.1, p. 22-8 (in Russian)].
2. Максимов В.А., Громова О.А., Диброва Е.А. Сборник авторефератов докторских и кандидатских диссертаций по проблеме тканевой терапии плаценты человека. М.: Печатное бюро «Модуль», 2022 [Maksimov VA, Gromova OA, Dibrova EA. Sbornik avtoreferatov doktorskikh i kandidatskikh dissertatsii po probleme tkanevoi terapii platsenty cheloveka. Moscow: Pechatnoe biuro "Modul", 2022 (in Russian)].
3. Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А., и др. Анализ легкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;(4):31-42 [Torshin IYu, Zgoda VG, Gromova OA, et al. Analysis of the light peptide fraction of Laennec by proteomic methods. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(4):31-42 (in Russian)].
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., и др. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011;2:327-33 [Gromova OA, Torshin IYu, Volkov AYU, et al. Preparation Laennec: elemental composition and key role in the pharmacological action. *Plastic Surgery and Cosmetology*. 2011;2:327-33 (in Russian)].
5. Гилельс А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Экспериментальный анализ витаминного состава препарата «Лаеннек». *Вестник эстетической медицины*. 2013;12(3):80-7 [Gilels AV, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Experimental analysis of the vitamin composition of the Laennec preparation. *Bulletin of Aesthetic Medicine*. 2013;12(3):80-7 (in Russian)].
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10):79-89 [Torshin IYu, Gromova OA. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):79-89 (in Russian)].
7. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен «fake news». *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):146-63 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of «fake news». *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):146-63 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021
8. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Елизаветина Г.А., и др. Применение препарата Лаеннек в гастроэнтерологической практике. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2014;50:18-23 [Minushkin ON, Maslovsky LV, Yelizavetina GA, et al. Administration of Laennec in Gastroenterology. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2014;50:18-23 (in Russian)].
9. Пальцев А.И., Еремина А.А., Торгашов М.Н. Гепатопротективная роль гидролизата плаценты – Лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;11(135):94-9 [Paltsev AI, Eremina AA, Torgashov MN. Hepatoprotective role of placenta hydrolyzate – Laennec in the treatment of patients with viral and parasitic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;11(135):94-9 (in Russian)].
10. Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г., и др. О влиянии плацентарного препарата Лаеннек на моторную функцию билиарного тракта у пациентов с жировой дистрофией печени. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2015;37:12-5 [Maksimov VA, Buntin SE, Buntina VG, et al. Regarding an Influence of Placental Drug Laennec on Motor Function of Biliary Tract in Patients

- with Fatty Liver Dystrophy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2015;37:12-5 (in Russian)].
11. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., и др. Современное представление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;148(12):98-109 [Lazebnik LB, Radchenko VG, Seliverstov PV, et al. The contemporary understanding of liver fibrosis and approaches to treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;148(12):98-109 (in Russian)].
  12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Згода В.Г., Томилова И.К. Молекулярные механизмы действия препарата Лаеннек против формирования метаболического синдрома и ожирения. *Терапия*. 2017;5:73-83 [Gromova OA, Torshin IYu, Zgoda VG, Tomilova IK. Molecular mechanisms of action of Laennec Against Development Of Metabolic Syndrome And Obesity. *Therapy*. 2017;5:73-83 (in Russian)].
  13. Ghoneum M, El-Gerbed MSA. Human placental extract ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in rats via regulating antioxidative and anti-inflammatory responses. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(6):961-71. DOI:10.1007/s00280-021-04349-4
  14. Bak DH, Na J, Choi MJ, et al. Anti-apoptotic effects of human placental hydrolysate against hepatocyte toxicity in vivo and in vitro. *Int J Mol Med*. 2018;42(5):2569-83. DOI:10.3892/ijmm.2018.3830
  15. Yamauchi A, Tone T, Toledo A, et al. Placental extract ameliorates liver fibrosis in a methionine- and choline-deficient diet-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biomed Res*. 2020;41(1):1-12. DOI:10.2220/biomedres.41.1
  16. Yamauchi A, Kamiyoshi A, Koyama T, et al. Placental extract ameliorates non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by exerting protective effects on endothelial cells. *Heliyon*. 2017;3(9):e00416. DOI:10.1016/j.heliyon.2017.e00416
  17. Shimokobe H, Sumida Y, Tanaka S, et al. Human placental extract treatment for non-alcoholic steatohepatitis non-responsive to lifestyle intervention: A pilot study. *Hepatol Res*. 2015;45(9):1034-40. DOI:10.1111/hepr.12432
  18. Samiei F, Jamshidzadeh A, Noorafshan A, Ghaderi A. Human Placental Extract Ameliorates Structural Lung Changes Induced by Amiodarone in Rats. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(Suppl.):75-82.
  19. Жидоморов Н.Ю., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Лаеннек как кардиопротектор. *Эстетическая медицина*. 2013;4:531-8 [Zhidomov NYu, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Laennec kak kardio-protector. *Esteticheskaya meditsina*. 2013;4:531-8 (in Russian)].
  20. Yamauchi A, Kamiyoshi A, Sakurai T, et al. Placental extract suppresses cardiac hypertrophy and fibrosis in an angiotensin II-induced cachexia model in mice. *Heliyon*. 2019;5(10):e02655. DOI:10.1016/j.heliyon.2019.e02655
  21. Bak DH, Na J, Im SI, et al. Antioxidant effect of human placenta hydrolysate against oxidative stress on muscle atrophy. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1643-58. DOI:10.1002/jcp.27034
  22. Jazayeri MH, Barzaman K, Nedaenia R, et al. Human placental extract attenuates neurological symptoms in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis—a putative approach in MS disease? *Auto Immun Highlights*. 2020;11(1):14. DOI:10.1186/s13317-020-00137-x
  23. Назаренко О.А., Громова О.А., Гришина Т.Р., и др. Коррекция Лаеннеком хронической перегрузки железом печени, почек и головного мозга. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;2:39-44 [Nazarenko OA, Gromova OA, Grishina TR, et al. Correction by Laennec of chronic iron overload liver, kidneys and brain. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;2:39-44 (in Russian)].
  24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):68-80 [Gromova OA, Torshin IYu, Maksimov VA, et al. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):413-25 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070
  25. Yamauchi A, Kamiyoshi A, Sakurai T, et al. Development of a mouse iron overload-induced liver injury model and evaluation of the beneficial effects of placenta extract on iron metabolism. *Heliyon*. 2019;5(5):e01637. DOI:10.1016/j.heliyon.2019.e01637
  26. Nensat C, Songjiang W, Tohtong R, et al. Porcine placenta extract improves high-glucose-induced angiogenesis impairment. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):66. DOI:10.1186/s12906-021-03243-z
  27. de Toledo A, Nomoto K, Hirano E, Tohda C. Horse Placental Extract Enhances Neurogenesis in the Presence of Amyloid  $\beta$ . *Nutrients*. 2021;13(5):1672. DOI:10.3390/nu13051672
  28. Ito K, Yamada R, Matsumoto N, Imamura T. Evaluation of fibroblast growth factor activity exerted by placental extract used as a cosmetic ingredient. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(5):821-9. DOI:10.1111/jocd.12434
  29. Kwon JW, Hong SE, Kang SR, Park BY. Effect of Human Placental Extract Treatment on Random-Pattern Skin Flap Survival in Rats. *J Invest Surg*. 2019;32(4):304-13. DOI:10.1080/08941939.2017.1417518
  30. Nagata M, Nakamura T, Hata Y, et al. JBP485 promotes corneal epithelial wound healing. *Sci Rep*. 2015;5:14776. DOI:10.1038/srep14776
  31. Yamasaki M, Hasegawa S, Takahashi H, et al. Placental extracts induce the expression of antioxidant enzyme genes and suppress melanogenesis in B16 melanoma cells. *Nat Prod Res*. 2015;29(22):2103-6. DOI:10.1080/14786419.2014.986660
  32. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А., и др. Молекулярные механизмы воздействия экстрактов плаценты человека на пигментобразование кожи. *Вестник эстетической медицины*. 2012;11(3):70-7 [Gromova OA, Torshin IYu, Dibrova EA, et al. Molekuliarnye mekhanizmy vozdeistviia ekstraktov platsenty cheloveka na pigmentoobrazovanie kozhi. *Vestnik esteticheskoi meditsiny*. 2012;11(3):70-7 (in Russian)].
  33. Kwon TR, Oh CT, Choi EJ, et al. Human placental extract exerts hair growth-promoting effects through the GSK-3 $\beta$  signaling pathway in human dermal papilla cells. *Int J Mol Med*. 2015;36(4):1088-96. DOI:10.3892/ijmm.2015.2316
  34. Лучина Е.Н. Возможности применения препарата Лаеннек в лечении рубцовых изменений кожи. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012;4:36-40 [Luchina EN. Possibilities of using Laennec to treat skin scarring changes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;4:36-40 (in Russian)].
  35. Awan KH, Patil S, Habib SR, et al. Evaluation of medicinal interventions for the management of oral submucous fibrosis: a systematic review of the literature. *J Contemp Dent Pract*. 2014;15(6):812-7. DOI:10.5005/jp-journals-10024-1623
  36. Патент РФ 2606040 от 01.04.2015. Усманова И.Н., Герасимова Л.П., Кабинова М.Ф. и др. Способ лечения хронического воспаления тканей пародонта и слизистой оболочки с элементами гиперкератоза у лиц молодого возраста. Режим доступа: <https://patent.ru/patent/RU2606040C2.pdf>. Ссылка активна на 03.02.2022 [Patent RUS 2606040/01.04.2015. Usmanova IN, Gerasimova LP, Kabirova MF, et al. Sposob lecheniya khronicheskogo vospaleniya tkanei parodonta i slizистой obolochki s elementami giperkeratoza u lits mladogo vozrasta. Available at: <https://patent.ru/patent/RU2606040C2.pdf>. Accessed: 03.02.2022 (in Russian)].
  37. Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Загайная Е.Э. Медикаментозная терапия пациентов с синдромом хронической усталости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):40-4 [Glazachev OS, Dudnik EN, Zagainaya EE. Pharmacological treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):40-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171171171-?
  38. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., и др. Вегетативный тонус у пациентов с синдромом хронической усталости: эффекты акупунктурного введения препарата «Лаеннек». *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2008;4:94-6 [Dudnik EN, Kalita AV, Dibrova EA, et al. Vegetativnyi tonus u patients s sindromom khronicheskoi ustalosti: efekty akupunktornogo vvedeniia preparata "Laennec". *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2008;4:94-6 (in Russian)].
  39. Park SB, Kim KN, Sung E, et al. Human Placental Extract as a Subcutaneous Injection Is Effective in Chronic Fatigue Syndrome: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Place-

- bo-Controlled Study. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(5):674-9. DOI:10.1248/bpb.b15-00623
40. Громова О.А., Торшин И.Ю., Згода В.Г., Диброва Е.А. Регуляторное действие пептидов Лаеннека на митохондриальные процессы. *Терапия.* 2017;7:71-84 [Gromova OA, Torshin IYu, Zgoda VG, Dibrova EA. Regulatory action of Laennec peptides on mitochondrial processes. *Therapy.* 2017;7:71-84 (in Russian)].
  41. Gromova O.A. Prospective of gerontological applications of Laennec: fundamental studies & molecular mechanisms. Congress of anti-age medicine, plenary session. Tokyo, 2017. Available at: [http://www.jp1aa.jp/images/pdf/%E7%A0%94%E7%A9%B6%E8%A6%81%E8%A6%A7\\_%E7%AC%AC2021%E5%90%88%E4%B%D%8B%E5%8F%B7\\_%E8%A1%A81.pdf](http://www.jp1aa.jp/images/pdf/%E7%A0%94%E7%A9%B6%E8%A6%81%E8%A6%A7_%E7%AC%AC2021%E5%90%88%E4%B%D%8B%E5%8F%B7_%E8%A1%A81.pdf). Accessed: 03.02.2022.
  42. Леонов С.В., Марусич Е.И., Громова О.А., и др. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека: доказательный стандарт. *Терапия.* 2017;4:75-83 [Leonov SV, Marusich EI, Gromova OA, et al. Anti-aging effect of human placenta hydrolysate. Evidence-based standard. *Therapy.* 2017;4:75-83 (in Russian)].
  43. Торшин И., Громова О., Диброва Е., и др. Влияние препарата «ЛАЕННЕК» на маркеры старения. *Эстетическая медицина.* 2017;2:157-67 [Torshin I, Gromova O, Dibrova E., et al. Vliyanie preparata "LAENNEK" na markery stareniya. *Esteticheskaya meditsina.* 2017;2:157-67 (in Russian)].
  44. Shin EH, Kim M, Hada B, et al. Effects of Human Placenta Extract (Laennec) on Ligament Healing in a Rodent Model. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(12):1988-95. DOI:10.1248/bpb.b19-00349
  45. Chang SW, Kim JY, Kim MJ, et al. Combined effects of mineral trioxide aggregate and human placental extract on rat pulp tissue and growth, differentiation and angiogenesis in human dental pulp cells. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(4):298-306. DOI:10.3109/00016357.2015.1120882
  46. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А., и др. Гидролизаты плаценты человека в реконструктивной терапии соединительной ткани хряща и суставов. *Терапия.* 2016;6:43-53 [Gromova OA, Torshin IYu, Dibrova EA, et al. Human placenta hydrolyzates in reconstructive therapy of connective tissue of cartilage and joints. *Therapy.* 2016;6:43-53 (in Russian)].
  47. Park KM, Cho TH. Therapeutic effect of acupuncture point injection with placental extract in knee osteoarthritis. *J Integr Med.* 2017;15(2):135-41. DOI:10.1016/s2095-4964(17)60316-9
  48. Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его антивирусные эффекты в лечении atopического дерматита герпетической инфекции. *Российский аллергологический журнал.* 2018;15(1-1):82-90 [Torshin IYu, Gromova OA, Dibrova EA, et al. Peptidy v sostave preparata Laennec, potentsiruyushchie ego antivirussnyye efekty v lechenii atopicheskogo dermatita gerpeticheskoi infektsii. *Russian Journal of Allergy.* 2018;15(1-1):82-90 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA191
  49. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Шабанова И.Ф., Каримова И.М. Первый опыт применения препарата Лаеннек при atopическом дерматите в России. *Российский аллергологический журнал.* 2010;1:97-104 [Elisyutina OG, Fedenko ES, Shabanova IF, Karimova I.M. Pervyy opyt primeneniya preparata Laennec pri atopicheskome dermatite v Rossii. *Russian Journal of Allergy.* 2010;1(1-1):82-90 (in Russian)].
  50. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., и др. Рецидивирующий генитальный герпес: стандартные подходы и новые перспективы терапии. *Российский аллергологический журнал.* 2014;6:47-57 [Zuikova IN, Shulzhenko AE, Shchubelko RV, et al. Treatment of recurrent herpes virus infection: standard approaches and new perspectives. *Russian Journal of Allergy.* 2014;6:47-57 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA521
  51. Kim EH, Kim YI, Jang SG, et al. Antiviral effects of human placenta hydrolysate (Laennec®) against SARS-CoV-2 in vitro and in the ferret model. *J Microbiol.* 2021;59(11):1056-62. DOI:10.1007/s12275-021-1367-2
  52. Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;178(6):55-63 [Maksimov VA, Torshin IYu, Chuchalin AG, et al. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;178(6):55-63 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63
  53. Goswami S, Sarkar R, Saha P, et al. Effect of human placental extract in the management of biofilm mediated drug resistance – A focus on wound management. *Microb Pathog.* 2017;111:307-15. DOI:10.1016/j.micpath.2017.08.041
  54. AbdRabou MA, Mehany ABM, Farrag IM, et al. Therapeutic Effect of Murine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells and Human Placental Extract on Testicular Toxicity Resulting from Doxorubicin in Rats. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9979670. DOI:10.1155/2021/9979670
  55. Choi JH, Jung J, Na KH, et al. Effect of mesenchymal stem cells and extracts derived from the placenta on trophoblast invasion and immune responses. *Stem Cells Dev.* 2014;23(2):132-45. DOI:10.1089/scd.2012.0674
  56. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Коваленко М.А. Опыт применения гидролизата плаценты человека при лечении эндометриальной дисфункции. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2014;1(1):22-4 [Kuznetsova IV, Uspenskaya YuB, Kovalenko MA. The use of human placenta hydrolyzate in the treatment of insufficient endometrial proliferation. *Arkhir akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva.* 2014;1(1):22-4 (in Russian)].
  57. Каткова Н.Ю., Гречканев Г.О., Качалина Т.С., и др. Лечение гипопластического варианта хронического эндометрита: аргументация отказа от антибактериальной терапии. *Современные технологии в медицине.* 2016;8(4):99-103 [Katkova NYu, Grechkanev GO, Kachalina TS, et al. Treatment of the Hypoplastic Variant of Chronic Endometritis: Arguments Against Antibacterial Therapy. *Modern Technologies in Medicine.* 2016;8(4):99-103 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события

Е.И. Шепихин<sup>✉</sup>, Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

## Аннотация

Совокупность факторов, среди которых западноевропейские особенности пищевого поведения, гиподинамия и генетическая предрасположенность, приводит к драматическому увеличению массы жировой ткани. Особое место занимает абдоминальное ожирение, при котором происходит аккумуляция жировой ткани в брыжейке тонкой кишки и сальнике. Развивающиеся в условиях висцерального ожирения инсулинорезистентность, дислипидемия и системное воспаление являются одними из ключевых компонентов патогенеза сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени и поджелудочной железы, поликистоза яичников, некоторых форм онкологических заболеваний (рак молочной железы, эндометрия, толстой и прямой кишки). Вместе с тем патогенетическая роль жировой ткани не ограничивается участием в онкогенезе и формировании кардиометаболического континуума. Установлено участие жировой ткани в патогенезе многих респираторных заболеваний, в числе которых бронхиальная астма, обструктивное апноэ сна и легочная гипертензия. В работе представлен обзор современных данных по иммунологическим, патофизиологическим и клиническим особенностям фенотипа сочетания респираторных заболеваний с избыточной массой тела и ожирением.

**Ключевые слова:** ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, воспаление, интерстициальные заболевания легких, интерстициальные заболевания легких, метаболический синдром

**Для цитирования:** Шепихин Е.И., Шмелев Е.И., Зайцева А.С. Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события. Терапевтический архив. 2022;94(3):442–447. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201412

REVIEW

## Respiratory diseases and obesity: special phenotype or independent events: Review

Evgeniy I. Shchepikhin<sup>✉</sup>, Evgene I. Shmelev, Anna S. Zaytseva

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

## Abstract

A combination of factors, including Western European eating habits, physical inactivity and genetic predisposition, lead to a dramatic increase in adipose tissue mass. A special place is occupied by abdominal obesity, in which there is an accumulation of adipose tissue in the mesentery of the small intestine and the omentum. Developing in conditions of visceral obesity, insulin resistance, dyslipidemia and systemic inflammation are one of the key components of the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver and pancreas disease, polycystic ovary disease, some forms of cancer (breast cancer, endometrial cancer, colonic and direct intestines). At the same time, the pathogenetic role of adipose tissue is not limited to its participation in the formation of the cardiometabolic continuum and oncogenesis. The most important role of metabolically active fat in the pathogenesis of many respiratory diseases is known, including bronchial asthma, obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. This paper presents an overview of current data on immunological, pathophysiological and clinical features of the phenotype of the combination of respiratory diseases with overweight and obesity.

**Keywords:** obesity, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, inflammation, interstitial lung disease, Interstitial lung disease, metabolic syndrome

**For citation:** Shchepikhin EI, Shmelev EI, Zaytseva AS. Respiratory diseases and obesity: special phenotype or independent events: Review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):442–447. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201412

## Иммунология ожирения и его влияние на физиологию дыхания

Ожирение является одной из важнейших неинфекционных пандемий XXI века [1]. Современный уровень медицинской науки позволил рассматривать избыточную массу тела и висцеральное ожирение в качестве значимого патогенетического события в развитии многих метаболических, сердечно-сосудистых, онкологических, а также респираторных заболеваний [2, 3]. Функции висцеральной жировой ткани не ограничены регуляцией энергетического гомеостаза и метаболических процессов. Абдоминальный жир активно вли-

яет на процессы иммунорегуляции системного воспаления. В условиях ожирения висцеральная жировая ткань претерпевает существенную модификацию: увеличивается число и объем адипоцитов, активизируется рекрутирование макрофагов, тучных клеток, Т- и В-лимфоцитов. Подобные изменения микроокружения приводят к избыточной секреции цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6, 8, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$  и хемокина CCL2 [4–7], изменению концентрации и соотношения адипокинов, таких как лептин, висфатин, резистин, адипонектин [4–8]. Лептин и рецепторы к нему экспрессируются многими клетками человеческо-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Шепихин Евгений Игоревич – аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения. Тел.: +7(499)785-90-31; e-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Зайцева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения. ORCID: 0000-0001-7155-5730

<sup>✉</sup>Evgeniy I. Shchepikhin. E-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Evgene I. Shmelev. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Anna S. Zaytseva. ORCID: 0000-0001-7155-5730

го организма, но основным источником служат адипоциты. Исторически наиболее изученным и известным свойством лептина является его анорексигенное действие, т.е. снижение аппетита в ответ на повышение уровня сывороточной концентрации лептина. Спектр действий лептина реализуется в результате его взаимодействия с комплементарным рецептором (Ob-R), что приводит к активации ряда сигнальных путей, в числе которых JAK/STAT, MAPKs, AMPK и PI3K/AKT, регулирующих множество метаболических и иммунологических процессов, событий клеточного цикла [9–13]. Клетки врожденного иммунитета на своей поверхности экспрессируют значительное число рецепторов к адипокинам. Так, активация Ob-R на поверхности дендритных клеток приводит к повышению интенсивности синтеза антиапоптотических протеинов (Bcl-2) и снижению программируемой клеточной гибели [14]. Взаимодействие с лептиновыми рецепторами на поверхности мононуклеарных клеток приводит к повышению уровня экспрессии TLR2 и усилению секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, 1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) [10, 15]. Лептин также способен усиливать тимический лимфопоз, Th1- и Th2-поляризацию наивных Т-клеток, сокращать популяцию регуляторных Т-клеток и титра противовоспалительного ИЛ-10 [10, 16, 17]. Отчасти противоположным лептину действием обладает адипонектин, который повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует окисление жирных кислот в мышцах и глюконеогенез в печени, кроме того, индуцирует апоптоз макрофагов и моноцитов [12, 13]. Неоднозначной является роль адипокинов в фиброгенезе. В эксперименте установлена возможность «адипоцит-миофибробластического перехода», также показана M2-поляризация макрофагов с последующей продукцией профибротических цитокинов под влиянием адипонектина [18–20]. В то же время описана и антифибротическая роль адипонектина, проявляющаяся уменьшением интенсивности секреции цитокинов Th2-профиля [21, 22].

Ожирение оказывает существенное влияние на биомеханику дыхания: увеличение массы жировой ткани в брюшной и грудной полости повышает внутрибрюшное и плевральное давление, что приводит к изменению геометрии диафрагмы и усиленной работе дыхательных мышц в энергетически невыгодных условиях, следствием чего является их утомляемость [23, 24]. При исследовании параметров легочной функции установлено снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), статических легочных объемов и комплаенса грудной клетки, а также повышение бронхиального сопротивления и степени бронхиальной гиперреактивности [24–26]. Изменение растяжимости грудной клетки и коллапс дыхательных путей (развившийся в результате уменьшения легочных объемов) в условиях повышенного кровенаполнения легочных сосудов приводят к усилению вентиляционно-перфузионного несоответствия и газообменным нарушениям [25, 27, 28]. Интересно, что лептин обладает парасимпатической активностью, однако распространенный полиморфизм лептиновых рецепторов (ob/ob) и гиперстимуляция холинорецепторов в условиях гиперинсулинемии способны сместить физиологическое равновесие в сторону бронхоконстрикции [29–38]. Таким образом, жировая ткань и ее сигнальные молекулы являются ключевыми звеньями, участвующими в модуляции системного воспаления и изменении биомеханики дыхания.

### Астма и ожирение

Являясь четвертым по значимости фактором риска смерти в мире, от осложнений которого умирает более

4,7 млн человек ежегодно, ожирение оказывает существенное влияние на естественное течение бронхиальной астмы (БА) [39–41]. В 1991 г. группа исследователей из США продемонстрировала повышение более чем в 2,5 раза риска развития астмы у пациенток с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> [42]. В 2007 г. метаанализ 7 исследований ( $n=333$  102) показал повышение вероятности возникновения БА в 1,51 раза у больных с ожирением [43]. В 2013 г. крупное когортное исследование из Норвегии обозначило абдоминальное ожирение важным независимым фактором риска развития астмы [44]. При обследовании пациентов с ожирением принципиально важно учитывать тип аккумуляции жира, производить измерение окружности талии, которая, вероятно, является более надежным предиктором развития БА, чем ИМТ [45, 46]. В последние несколько лет получила развитие концепция, согласно которой естественная динамика параметров легочной функции у взрослых является отражением физиологических процессов и повреждающих факторов во внутриутробном периоде и раннем детстве. Предполагается, что избыточная масса тела во время беременности значительно повышает риск развития БА у потомства [47]. С другой стороны, сама БА может выступать в качестве фактора, предрасполагающего к развитию ожирения [48]. В фундаменте взаимоотношения влияния БА и избыточной массы тела лежат различные иммуновоспалительные механизмы [12, 17, 20, 49–52], изменение биомеханики дыхания [24–26, 28, 53] и генетическая предрасположенность [54, 55]. Традиционно считается, что пациентам с ожирением свойственен неT2-эндотип воспаления [17, 51, 52, 56–58], однако БА гетерогенна не только клинически, но и в значительной степени иммунофенотипически. В проведенных исследованиях условно выделили два клинических портрета пациентов с БА и ожирением: с ранним и поздним дебютом соответственно. Для первого характерен атопический анамнез и эозинофилия, для второго – нейтрофильное воспаление, тяжелое течение БА и низкая эффективность глюкокортикостероидов [57–60].

Все большую популярность набирают исследования, посвященные изучению влияния пищевого поведения на иммунопатогенез БА. Так, высокое содержание жира в рационе приводит к повышению интенсивности экспрессии генов *NLRP3*, активации врожденных лимфоидных клеток 3-го типа (ILC3) и избыточной секреции ИЛ-17, 1 $\beta$  [61], а диета с низким содержанием пищевых волокон усиливает аллергическое воспаление за счет гиперэкспрессии цитокинов T2-профиля [62]. Ожирение также способно оказывать влияние на эффективность терапии. Описана сниженная эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов и  $\beta_2$ -агонистов у подобной категории пациентов [63–65]. Изменение рациона и повышение физической активности являются ключевыми компонентами лечения пациентов с фенотипом БА + ожирение. Снижение массы тела приводит к улучшению контроля над симптомами БА, уменьшению потребности в короткодействующих  $\beta$ -агонистах, уменьшению выраженности бронхиальной обструкции и воспаления в дыхательных путях и, как следствие этого, к редукции кумулятивной дозы глюкокортикостероидов [36, 66–69].

### ХОБЛ и ожирение

Возрастающая актуальность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), несмотря на существующие современные методы лечения и реабилитации, возвела ее в ранг одной из трех главных причин смерти во всем мире [70]. Учитывая роль сигнальных молекул висцераль-

ной жировой ткани в поддержании системного провоспалительного состояния, в последние десятилетия был инициирован ряд исследований по изучению особенностей фенотипа ХОБЛ у пациентов с ожирением. Однако полученные результаты выявили так называемый парадокс ожирения с протективным эффектом повышенного ИМТ. Так, *post-hoc*-анализ исследований TORCH, UPLIFT, TIOSPIR и SUMMIT продемонстрировал снижение темпов падения постбронходилатационного ОФВ<sub>2</sub> с возрастанием ИМТ [71–75]. Таким образом, у пациентов с низким ИМТ зафиксирована значимо большая частота обострений, худшие параметры бронхиальной проходимости, более тяжелое восприятие одышки и низкие показатели качества жизни [76–78]. J. Oga и соавт. показали, что группы пациентов, однородные по объемно-скоростным показателям функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, с «ХОБЛ без ожирения» и «ХОБЛ с ожирением», значимо не различались по степени выраженности одышки. Вероятно, меньшая выраженность одышки объясняется уменьшением степени гиперинфляции в связи с повышенным внутрибрюшным и внутригрудным давлением в условиях избыточного отложения жира [22, 29, 79–81]. Однако A. Lambert и соавт. сообщили о большей выраженности диспноэ у группы пациентов с ХОБЛ и ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> [82]. Отчасти противоположные данные могут быть связаны с тем, что обследуемые могли иметь разные фенотипы заболевания, степень эмфиземы, паттерн аккумуляции жира и степень детренированности [82, 83].

Широко обсуждается влияние адипокинов на течение ХОБЛ у пациентов с ожирением. Опубликованный в 2009 г. метаанализ не показал предиктивной роли лептина при стабильном течении ХОБЛ, но продемонстрировал существенное повышение этого липидного медиатора в период обострений заболевания [84]. В своем исследовании N. Hansel и соавт. сообщили о наличии сильной корреляционной связи между полиморфизмом лептинового рецептора и траекторией снижения легочной функции [85]. Таким образом, системное воспаление, изменение биомеханики дыхания, уменьшение двигательной активности и повышение массы тела являются ключевыми элементами замыкающегося порочного круга, разрушение которого должно рассматриваться как один из центральных механизмов в парадигме лечения подобной категории пациентов.

### Ожирение у пациентов с ИЗЛ и саркоидозом

Саркоидоз представляет собой заболевание неустановленной этиологии, которое проявляется развитием эпителиально-клеточного гранулематозного воспаления в различных органах и тканях [86]. Вопросы этиологии, естественного течения и иммунопатогенеза этого состояния сохраняют свою актуальность, несмотря на более чем вековую историю его изучения. В объективе исследовательского интереса находится поиск надежных диагностических биомаркеров-предикторов течения и прогноза, а также разработка персонализированных лечебных стратегий с учетом многоликости саркоидоза [86–88]. В 2013 г. V. Gvozdenovic и соавт. выявили зависимость между массой тела и симптомами заболевания у пациентов с саркоидозом. Было установлено, что с повышением ИМТ наблюдались большая выраженность одышки и утомляемости, а также статистически значимое ухудшение показателей качества жизни [89]. Результат ряда когортных исследований позволил рассматривать ожирение как независимый фактор риска развития саркоидоза, повышающий вероят-

ность его возникновения более чем в 1,74–3,59 раза [90]. Согласно отечественным данным ожирение у пациентов с саркоидозом приводит к большей выраженности одышки, активности системного воспаления и более частому выявлению признаков фиброза при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки [91]. Небезызвестно, что ожирение представляется важнейшим фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ сна [36]. Вероятно, что и саркоидоз также является предрасполагающим фактором развития обструктивного апноэ сна. Так, по разным данным, от 17 до 67% пациентов с саркоидозом имеют нарушения дыхания во время сна [92–94], в качестве возможных механизмов предполагаются гранулематозное воспаление верхних дыхательных путей, нестабильность верхних дыхательных путей в связи с уменьшением статических легочных объемов и влияние глюкокортикостероидов.

Потенциальная роль избытка жировой ткани как фактора риска интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) была продемонстрирована в исследовании M. Anderson и соавт., которые установили, что двукратное увеличение объема перикардального и висцерального жира по данным компьютерной томографии на 20 и 30% соответственно повышает шансы детекции интерстициальных легочных аномалий. Полученные данные представляют научный и практический интерес ввиду развития парадигмы ранней диагностики ИЗЛ [95]. Масса тела и ее динамика в процессе естественного течения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) является важнейшей детерминантой клинического исхода. Ретроспективный анализ данных, полученных в ходе исследования INPULSIS, показал значительно большее снижение форсированной жизненной емкости легких у пациентов с ИЛФ, имеющих ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>, чем у пациентов с ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup> (-283,3 мл против -207,9 мл за 52 нед) [96]. В исследованиях убедительно показано, что снижение ИМТ приводит к большей летальности, сокращению времени до трансплантации и худшей посттрансплантационной выживаемости. В недавнем исследовании T. Kulkarni и соавт. нашли объяснение подобной ассоциации влиянием динамики массы тела на процессы адаптивного иммунитета, не выявив убедительной прогностической ценности адипокинов [97]. В эксперименте на животной модели блеомининдуцированного фиброза M. Jain и соавт. показали, что лептин способен усиливать транскрипцию TGF- $\beta$ -индуцированных генов легочных фибробластов, являющихся ключевыми участниками патогенеза легочного фиброза. Интересно, что диабет в данной работе обладал протективным эффектом, снижая транскрипцию TGF- $\beta$ -индуцированных генов [98]. Потенциальная роль лептина в качестве прогностического биомаркера показана и в исследовании M. Sao и соавт., где установлен достоверно больший уровень сывороточного лептина в группе пациентов с обострением ИЛФ [99].

### Заключение

Достижения современной медицинской науки и фармакологии сделали очевидной необходимость фено- и эндотипирования заболеваний для реализации персонализированных стратегий в ведении пациентов. Одним из таких фенотипов (излечимых черт), безусловно, является ожирение. Смена парадигмы «ожирение – косметический дефект» на концепцию о состоянии, радикально меняющем естественное течение заболеваний органов дыхания, позволит своевременно модифицировать терапевтическую тактику и выявлять пациентов, которые извлекут наибольшую пользу от реализации стратегий по снижению веса.

**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.

#### Список сокращений

БА – бронхиальная астма  
 ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких  
 ИЛ – интерлейкин  
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 JAK/STAT – сигнальный путь, состоящий из янус-киназы, сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции

MAPKs – митоген-активируемые протеинкиназы  
 NLRP3 – нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации, содержащий повтор, богатый лейцином, и пириновый домен  
 Ob-R – лептиновый рецептор  
 PI3K/AKT – сигнальный путь фосфатидилинозитол-3'-киназы  
 TGF – трансформирующий фактор роста  
 TLR – толл-подобный рецептор

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-42. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
- Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;1(61):134-40 [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. National clinical guidelines for obesity: concept and prospects. *Vestnik VolGMU*. 2017;1(61):134-40 (In Russian)].
- Brock JM, Billeter A, Müller-Stich BP, Herth F. Obesity and the Lung: What We Know Today. *Respiration*. 2020;99(10):856-66. DOI:10.1159/000509735
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45. DOI:10.1146/annurev-immunol-031210-101322
- Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013;2013:139239. DOI:10.1155/2013/139239
- Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:738-49. DOI:10.1038/nri3071
- McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127:5-13. DOI:10.1172/JCI88876
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111-17. DOI:10.1172/JCI57132
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:85-97. DOI:10.1038/nri2921
- Kiernan K, MacIver NJ. The Role of the Adipokine Leptin in Immune Cell Function in Health and Disease. *Front Immunol*. 2021;11:622468. DOI:10.3389/fimmu.2020.622468
- Pham DV, Park PH. Recent insights on modulation of inflammasomes by adipokines: a critical event for the pathogenesis of obesity and metabolism-associated diseases. *Arch Pharm Res*. 2020;43(10):997-1016. DOI:10.1007/s12272-020-01274-7
- Chwalba A, Machura E, Ziara K, Ziara D. The role of adipokines in the pathogenesis and course of selected respiratory diseases. *Endokrynol Pol*. 2019;70(6):504-10. DOI:10.5603/EP.a2019.0051
- Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63. DOI:10.1002/cphy.c170046
- Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, et al. Leptin Promotes Differentiation and Survival of Human Dendritic Cells and Licenses Them for Th1 Priming. *J Immunol*. 2005;174(11):6820. DOI:10.4049/jimmunol.174.11.6820
- Tsiotra PC, Boutati E, Dimitriadis G, Raptis SA. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells. *Biomed Res Int*. 2013;2013:487081. DOI:10.1155/2013/487081
- Frasca D, Blomberg BB. Adipose Tissue Inflammation Induces B Cell Inflammation and Decreases B Cell Function in Aging. *Front Immunol*. 2017;8:1003. DOI:10.3389/fimmu.2017.01003
- Song J, Deng T. The Adipocyte and Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2020;11:593058. DOI:10.3389/fimmu.2020.593058
- Marangoni RG, Korman BD, Wei J, et al. Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1062-73. DOI:10.1002/art.38990
- Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem*. 2010;285:6153-60. DOI:10.1074/jbc.M109.088708
- Mandal P, Pratt BT, Barnes M, et al. Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-length adiponectin. *J Biol Chem*. 2011;286:13460-9. DOI:10.1074/jbc.M110.204644
- Lakota K, Wei J, Carns M, et al. Levels of adiponectin, a marker for PPAR-gamma activity, correlate with skin fibrosis in systemic sclerosis: potential utility as biomarker? *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R102. DOI:10.1186/ar3827
- Żółkiewicz J, Stochmal A, Rudnicka L. The role of adipokines in systemic sclerosis: a missing link? *Arch Dermatol Res*. 2019;311(4):251-63. DOI:10.1007/s00403-019-01893-1
- Koo P, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Physiology in Medicine: physiological basis of diaphragmatic dysfunction with abdominal hernias: implications for therapy. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;118:142-7. DOI:10.1152/jappphysiol.00276.2014
- Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010;108:206-11. DOI:10.1152/jappphysiol.00694.2009
- Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and

- impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:28. DOI:10.1186/s40248-016-0066-z
26. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755-67. DOI:10.1080/17476348.2018.1506331
  27. Naimark A, Chernjak RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol.* 1960;15:377-82. DOI:10.1152/jappl.1960.15.3.377
  28. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006;130(3):827-33. DOI:10.1378/chest.130.3.827
  29. Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulianis KI, Daniil Z. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respir Res.* 2010;11(1):152. DOI:10.1186/1465-9921-11-152
  30. Henson MC, Swan KF, Edwards DE, et al. Leptin receptor expression in fetal lung increases in late gestation in the baboon: a model for human pregnancy. *Reproduction.* 2004;127(1):87-94. DOI:10.1530/rep.1.00037
  31. Bruno A, Pace E, Chanez P, et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):230-237,237.e1-4. DOI:10.1016/j.jaci.2009.04.032
  32. Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T, Mori M. Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor. *Eur J Pharmacol.* 1999;365(2-3):273-9. DOI:10.1016/s0014-2999(98)00884-x
  33. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 2003;144(9):3765-73. DOI:10.1210/en.2003-0580
  34. Groeben H, Meier S, Brown RH, et al. The effect of leptin on the ventilatory response to hyperoxia. *Exp Lung Res.* 2004;30(7):559-70. DOI:10.1080/01902140490489144
  35. Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, et al. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab.* 2013;17(1):35-48. DOI:10.1016/j.cmet.2012.12.004
  36. Jutant EM, Tu L, Humbert M, et al. The Thousand Faces of Leptin in the Lung. *Chest.* 2021;159(1):239-48. DOI:10.1016/j.chest.2020.07.075
  37. Park HY, Lim SY, Hwang JH, et al. Lung function, coronary artery calcification, and metabolic syndrome in 4905 Korean males. *Respir Med.* 2010;104(9):1326-35. DOI:10.1016/j.rmed.2010.02.024
  38. Brock JM, Billeter A, Müller-Stich BP, Herth F. Obesity and the Lung: What We Know Today. *Respiration.* 2020;99(10):856-66. DOI:10.1159/000509735
  39. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief.* 2020;(360):1-8.
  40. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
  41. Dixon AE, Holguin F, Sood A, et al. An official American thoracic society workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7:325-3. DOI:10.1513/pats.200903-013ST
  42. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective Study of Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Adult-onset Asthma in Women. *Arch Intern Med.* 1999;159:2582-8. DOI:10.1001/archinte.159.21.2582
  43. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):661-6. DOI:10.1164/rccm.200611-1717OC. Epub 2007 Jan 18.
  44. Brumpton BM, Camargo CA Jr, Romundstad PR, et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1495-502. DOI:10.1183/09031936.00046013
  45. Von Behren J, Lipsett M, Horn-Ross PL, et al. Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort. *Thorax.* 2009;64(10):889-93. DOI:10.1136/thx.2009.114579. Epub 2009 Aug 25.
  46. Kronander UN, Falkenberg M, Zetterström O. Prevalence and incidence of asthma related to waist circumference and BMI in a Swedish community sample. *Respir Med.* 2004;98(11):1108-16. DOI:10.1016/j.rmed.2004.03.022
  47. Dumas O, Varraso R, Gillman MW, et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy.* 2016;71:1295-304. DOI:10.1111/all.12876
  48. Chen Z, Salam MT, Alderete TL, et al. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1181-8. DOI:10.1164/rccm.201608-1691OC
  49. Silva FMC, Oliveira EE, Gouveia ACC, et al. Obesity promotes prolonged ovalbumin-induced airway inflammation modulating T helper type 1 (Th1), Th2 and Th17 immune responses in BALB/c mice. *Clin Exp Immunol.* 2017;189(1):47-59. DOI:10.1111/cei.12958
  50. Rastogi D, Holguin F. Metabolic dysregulation, systemic inflammation, and pediatric obesity-related asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Suppl. 5):363-7. DOI:10.1513/AnnalsATS.201703-231AW
  51. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HAM, et al. Obesity in asthma: More neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy.* 2012;67:1060-8. DOI:10.1111/j.1398-9995.2012.02855.x
  52. Leiria LO, Martins MA, Saad MJA. Obesity and asthma: Beyond TH2 inflammation. *Metabolism.* 2015;64:172-81. DOI:10.1016/j.metabol.2014.10.002
  53. Chapman DG, Berend N, King GG, et al. Increased airway closure is a determinant of airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1563-9. DOI:10.1183/09031936.00114007
  54. Zhu Z, Guo Y, Shi H, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:537-49. DOI:10.1016/j.jaci.2019.09.035
  55. Melen E, Himes BE, Brehm JM, et al. Analyses of shared genetic factors between asthma and obesity in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:631-7.e1-8. DOI:10.1016/j.jaci.2010.06.030
  56. Scott HA, Wood LG, Gibson PG. Role of Obesity in Asthma: Mechanisms and Management Strategies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:53. DOI:10.1007/s11882-017-0719-9
  57. Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54:601-8. DOI:10.1165/rccb.2016-0017PS
  58. Bates JHT, Poynter ME, Frodella CM, et al. Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Suppl. 5):395-8. DOI:10.1513/AnnalsATS.201702-122AW
  59. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1486-93.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2011.03.036
  60. Lang JE, Hossain MJ, Lima JJ. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:886-93. DOI:10.1016/j.jaci.2014.08.029
  61. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med.* 2014;20(1):54-61. DOI:10.1038/nm.3423
  62. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159-66. DOI:10.1038/nm.3444
  63. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:682-7. DOI:10.1164/rccm.200801-076OC
  64. Boulet L-P, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med.* 2007;101:2240-7. DOI:10.1016/j.rmed.2007.06.031
  65. Ananth S, Navarra A, Vancheeswaran R. Obese, non-eosinophilic asthma: frequent exacerbators in a real-world setting [published online ahead of print, 2021 Oct 28]. *J Asthma.* 2021;1-9. DOI:10.1080/02770903.2021.1996598
  66. GINA Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> Accessed: 23.02.2022.
  67. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:32-42. DOI:10.1164/rccm.201603-0446OC

68. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1968-81.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2018.02.027. Epub 2018 Mar 3.
69. Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, et al. The Effects of Bariatric Surgery on Asthma Severity. *Obes Surg*. 2010;21:200-6. DOI:10.1007/s11695-010-0155-6
70. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2021. Available at: <https://goldcopd.org/> Accessed: 23.02.2022.
71. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):332-84. DOI:10.1164/rccm.200712-1869OC
72. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-54. DOI:10.1056/NEJMoa0805800
73. Anzueto A, Wise R, Calverley P, et al. The Tiotropium safety and performance in Respimat(R) (TIOPIR(R)) trial: spirometry outcomes. *Respir Res*. 2015;16:107. DOI:10.1186/s12931-015-0269-4
74. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):47-55. DOI:10.1164/rccm.201610-2086OC
75. Smulders L, van der Aalst A, Neuhaus EDET, et al. Decreased Risk of COPD Exacerbations in Obese Patients. *COPD*. 2020;17(5):485-91. DOI:10.1080/15412555.2020.1799963
76. Wei YF, Tsai YH, Wang CC, et al. Impact of overweight and obesity on acute exacerbations of COPD – subgroup analysis of the Taiwan Obstructive Lung Disease cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2723-9. DOI:10.2147/COPD.S138571
77. Wu Z, Yang D, Ge Z, et al. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):5086-99. DOI:10.21037/jtd.2018.08.67
78. Sun Y, Milne S, Jaw JE, et al. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res*. 2019;20(1):236. DOI:10.1186/s12931-019-1209-5
79. Ora J, Laveneziana P, Ofir D, et al. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):964-71. DOI:10.1164/rccm.200904-0530OC
80. Ora J, Laveneziana P, Wadell K, et al. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *J Appl Physiol (1985)*. 2011;111(1):10-9. DOI:10.1152/jappphysiol.01131.2010
81. Овсянников Е.С. Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением: дис. ... докт. мед. наук. Воронеж, 2020. Режим доступа: <https://www.dissertat.com/content/personalizirovannyi-podkhod-k-diagnostike-i-lecheniyu-khronicheskoi-obstruktivnoi-bolezni>. Ссылка активна на 23.02.2022 [Ovsiannikov ES. Personalized approach to the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in combination with obesity: doctoral dissertation. Voronezh, 2020. Available at: <https://www.dissertat.com/content/personalizirovannyi-podkhod-k-diagnostike-i-lecheniyu-khronicheskoi-obstruktivnoi-bolezni>. Accessed: 23.02.2022 (in Russian)].
82. Lambert AA, Putcha N, Drummond MB, et al. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest*. 2017;151(1):68-77. DOI:10.1016/j.chest.2016.08.1432
83. Zewari S, Vos P, van den Elshout F, et al. Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues. *COPD*. 2017;14(6):663-73. DOI:10.1080/15412555.2017.1383978
84. Zhou L, Yuan C, Zhang J, et al. Circulating leptin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiration*. 2013;86(6):512-22. DOI:10.1159/000354191
85. Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, et al. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD. *Eur Respir J*. 2009;34(1):103-10. DOI:10.1183/09031936.00120408
86. Саркоидоз: Монография. Под ред. А.А. Визеля (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии А.Г. Чучалин). М.: Атмосфера, 2010 [Sarkoidoz: Monografiia. Pod red. AA Vizelia (Serii monografi Rossiiskogo respiratornogo obshchestva; Gl. red. serii AG Chuchalin). Moscow: Atmosfera, 2010 (in Russian)].
87. Loke WS, Herbert C, Thomas PS. Sarcoidosis: Immunopathogenesis and Immunological Markers. *Int J Chronic Dis*. 2013;2013:9286. DOI:10.1155/2013/928601
88. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):45. DOI:10.1038/s41572-019-0096-x
89. Gvozdenovic BS, Mihailovic-Vucinic V, Vukovic M, et al. Effect of obesity on patient-reported outcomes in sarcoidosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(4):559-64. DOI:10.5588/ijtld.12.0665
90. Cozier YC, Govender P, Berman JS. Obesity and sarcoidosis: consequence or contributor? *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(5):487-94. DOI:10.1097/MCP.0000000000000503
91. Щепихин Е.И., Адамовская Е.Н. Особенности саркоидоза у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Вестник ЦНИИТ*. 2021;S1:128-9 [Shchepikhin EI, Adamovskaya EN. The features of sarcoidosis in overweight and obese patients. *Bulletin CTRI*. 2021;S1:128-9 (in Russian)]. DOI:10.7868/s2587667821050563
92. Turner GA, Lower EE, Corser BC, et al. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1997;14(1):61-4.
93. Pihlilä A, Bingöl Z, Kiyan E, et al. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath*. 2013;17:1281-8. DOI:10.1007/s11325-013-0834-3
94. Lal C, Medarov BI, Judson MA. Interrelationship between sleep-disordered breathing and sarcoidosis. *Chest*. 2015;148(4):1105-14. DOI:10.1378/chest.15-0584
95. Anderson MR, Kim JS, Allison M, et al. Adiposity and interstitial lung abnormalities in community dwelling adults: the MESA cohort study. *Chest*. 2021;160(2):582-94. DOI:10.1016/j.chest.2021.03.058
96. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, et al. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2020;21(1):312. DOI:10.1186/s12931-020-01528-4
97. Kulkarni T, Yuan K, Tran-Nguyen TK, et al. Decrements of body mass index are associated with poor outcomes of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *PLoS One*. 2019;14(10):e0221905. DOI:10.1371/journal.pone.0221905
98. Jain M, Budinger GR, Lo A, et al. Leptin promotes fibroproliferative acute respiratory distress syndrome by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1490-8. DOI:10.1164/rccm.201009-1409OC
99. Cao M, Swigris JJ, Wang X, et al. Plasma Leptin Is Elevated in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6940480. DOI:10.1155/2016/6940480

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом

Г.Л. Игнатова<sup>1</sup>, Е.В. Блинова<sup>1</sup>, С.В. Струч<sup>✉2</sup>, М.А. Сырочкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Пфайзер Инновации», Москва, Россия;

<sup>3</sup>«Пфайзер», Офаким, Израиль

## Аннотация

В статье впервые приведен достаточно полный обзор основных аспектов эпидемиологии и клинических особенностей инфекционной патологии, в частности внебольничных пневмоний, как коморбидных иотягощающих состояний у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2-го типов. Рассмотрены факторы риска и патогенетические паттерны развития инфекционных процессов, а также особая этиологическая роль пневмококковой инфекции в данной группе пациентов. Особое внимание уделено возможностям и подходам к первичной профилактике вакциноуправляемых инфекций как причин развития внебольничных пневмоний и инвазивных заболеваний у больных сахарным диабетом с обзором международных исследований, рекомендаций и отечественного опыта по иммунизации против пневмококковой инфекции.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, внебольничные пневмонии, пневмококковая инфекция, вакцинация

**Для цитирования:** Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Струч С.В., Сырочкина М.А. Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом. Терапевтический архив. 2022;94(3):448–453. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201447

REVIEW

## Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review

Galina L. Ignatova<sup>1</sup>, Elena V. Blinova<sup>1</sup>, Svetlana V. Struch<sup>✉2</sup>, Maria A. Syrochkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

<sup>2</sup>Medical Department Vaccines, Pfizer, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Medical Department Vaccines, Pfizer, Ofaqim, Israel

## Abstract

The article for the first time provides a relatively comprehensive overview of the main aspects of the epidemiology and clinical features of infectious pathology, i.e., community-acquired pneumonia, as comorbid and aggravating conditions in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Risk factors and pathogenetic patterns of infectious processes development, as well as the special etiological role of pneumococcal infection in this group of patients, are considered. Particular attention is paid to the possibilities of and approaches to the primary prevention of vaccine-preventable infections as the causes of the development of community-acquired pneumonia and invasive diseases in patients with diabetes mellitus with a review of international studies, guidelines, and local experience data in pneumococcal infection immunization.

**Keywords:** diabetes mellitus, community-acquired pneumonia, pneumococcal infection, vaccination

**For citation:** Ignatova GL, Blinova EV, Struch SV, Syrochkina MA. Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):448–453. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201447

Внебольничная пневмония (ВБП) по-прежнему относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний и является одной из ведущих причин госпитализации и смертности во всем мире [1, 2]. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВБП в Российской Федерации в 2019 г. среди взрослых составила 410 на 100 тыс. населения [3].

Результаты зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что заболеваемость ВБП у взрослых (≥18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1–11,6‰, в старших возрастных группах – 25–44‰ [4, 5]. В США ежегодно регистрируется 5–6 млн случаев ВБП, из них более

1,5 млн человек нуждаются в госпитализации [6, 7]. При этом у лиц с сахарным диабетом (СД) заболеваемость ВБП в 3 раза выше по сравнению со средними показателями во взрослой популяции (до 1808 на 100 тыс. населения) [7].

По информации экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. пневмония и другие инфекции нижних дыхательных путей были наиболее смертельной группой инфекционных заболеваний, заняв 4-ю строчку в списке ведущих причин смерти [8]. Наличие сопутствующих заболеваний повышает риск развития ВБП и ассоциируется с более высокой летальностью [9].

В настоящее время одно из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний при ВБП – СД. По дан-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Струч Светлана Васильевна – канд. мед. наук, ст. мед. менеджер, Медицинский отдел, ООО «Пфайзер Инновации». Тел.: +7(985)622-78-52; e-mail: sveta.struch@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9178-9734

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и ДТПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Блинова Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и ДТПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0003-2507-5941

Сырочкина Мария Александровна – канд. мед. наук, мед. дир. образовательных программ по вакцинам, «Пфайзер». ORCID: 0000-0002-6856-2371

✉ Svetlana V. Struch. E-mail: sveta.struch@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9178-9734

Galina L. Ignatova. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Elena V. Blinova. ORCID: 0000-0003-2507-5941

Maria A. Syrochkina. ORCID: 0000-0002-6856-2371

ным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн человек. Согласно прогнозам IDF, к 2030 г. СД будут страдать 578 млн человек, а к 2045 г. – 700 млн человек [10]. Как и во всех странах мира, в РФ отмечается значимый рост распространенности СД. В Федеральном регистре СД на 01.01.2021 в России на диспансерном учете состоят 4,8 млн человек (3,23% населения), из них: 92,5% (4,43 млн) – СД 2-го типа (СД 2), 5,5% (265,4 тыс.) – СД 1-го типа (СД 1) и 2% (99,3 тыс.) – другие типы СД [11]. По результатам Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2, более 1/3 пациентов с СД 2 (36%) находятся в стадии декомпенсации заболевания (гликированный гемоглобин –  $HbA_{1c} > 8\%$ ) [12].

### Распространенность ВБП у пациентов с СД

Инфекционные заболевания не относятся к непосредственным осложнениям СД, однако их распространенность и клиническое значение столь велики, что необходимо знать основные особенности течения и терапевтические подходы у пациентов с данной хронической нозологией. На фоне СД инфекции нередко протекают молниеносно, требуя диагностической настороженности со стороны врачей любых специальностей. С другой стороны, инфекционные процессы при СД могут иметь склонность к торпидному и малосимптомному течению, вследствие чего пациенты не получают своевременной необходимой терапии.

По результатам различных эпидемиологических исследований, риск развития ВБП на фоне СД возрастает в 1,3–1,5 раза, а риск госпитализаций – в 1,3–1,8 раза [13–15]. В популяционном исследовании с дизайном «случай-контроль» риск первичной госпитализации по причине ВБП среди 34 239 пациентов с диагностированным ранее СД был в 1,26 раза выше (95% доверительный интервал – ДИ 1,21–1,31) по сравнению с контрольной группой [14]. При СД 1 скорректированный показатель относительного риска (ОР) составил 4,43 (95% ДИ 3,40–5,77), а при СД 2 – 1,23 (95% ДИ 1,19–1,28). Исследователи установили взаимосвязь между ненадлежащим контролем гликемии, длительностью СД и риском развития ВБП, требующей госпитализации. Так, наличие СД в течение 10 лет и более в 1,37 раза (95% ДИ 1,28–1,47) увеличивало риск госпитализаций, связанных с ВБП. На этот показатель также оказывал влияние уровень  $HbA_{1c}$ : ОР в сравнении с контрольной группой составил 1,22 (95% ДИ 1,14–1,30) у пациентов с  $HbA_{1c} < 7\%$  и 1,60 (95% ДИ 1,44–1,76) – у лиц с  $HbA_{1c} \geq 9\%$  [14].

Пневмонии на фоне СД отличаются более высоким риском осложнений, таких как бактериемия, экссудативный плеврит и эмпиема плевры, склонность к затяжному течению и длительной декомпенсации углеводного обмена вплоть до развития диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного гипергликемического состояния [13]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о повышении риска осложнений и тяжести ВБП у пациентов с СД [16]. В многоцентровом проспективном когортном исследовании, проведенном в Германии и включавшем 6891 пациента, летальность среди больных ВБП с СД в течение 90 дней составила 14% (скорректированный ОР 1,88; 95% ДИ 1,42–2,47), а у пациентов без СД, но с высоким уровнем глюкозы сыворотки крови на момент госпитализации – 10% (ОР 1,72; 95% ДИ 1,33–2,23) по сравнению с 3% у лиц с нормальным уровнем глюкозы. Пациенты с остро возникшей гипергликемией (концентрация глюкозы в сы-

воротке крови 6,00–10,99 ммоль/л) при госпитализации имели значительно более высокий риск летального исхода в течение 90 дней (ОР 1,56; 95% ДИ 1,22–2,01,  $p < 0,001$ ), который возрастал до 2,37 (95% ДИ 1,62–3,46;  $p < 0,001$ ) при повышении уровня глюкозы  $\geq 14$  ммоль/л. Кроме того, в данном исследовании отмечен значительно более высокий уровень общей летальности пациентов с СД по сравнению с лицами без СД (ОР 2,47; 95% ДИ 2,05–2,98;  $p < 0,001$ ) [16].

Результаты исследования J. Kornum и соавт. также свидетельствуют о том, что высокий уровень глюкозы сыворотки крови при госпитализации по поводу ВБП является предиктором летального исхода как у пациентов с ранее диагностированным СД, так и без него: скорректированный по уровню глюкозы ( $\geq 14$  ммоль/л) риск летального исхода составил 1,46 (95% ДИ 1,01–2,12) и 1,91 (95% ДИ 1,40–2,61) соответственно [14].

Метаанализ результатов 97 проспективных исследований, включавших около 820 900 пациентов, показал, что больные СД имеют в 1,67 раза (95% ДИ 1,45–1,92) более высокий риск смерти от пневмонии, чем лица без СД. ОР других инфекционных заболеваний (исключая пневмонию) при СД достигает 2,39 (95% ДИ 1,95–2,93). Почти у 1/2 больных СД, по тем или иным причинам госпитализированных в отделение реанимации, имеются острые инфекции, повышен риск внутрибольничной бактериемии, сопровождающейся 50% летальностью. Смертность больных СД в случае развития сепсиса в 3,3 раза выше, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии – в 3,7 раза, в стационаре в целом – в 2,7 раза больше, чем при отсутствии СД [17].

### Особенности течения инфекционных заболеваний на фоне СД

Ключевым механизмом повышенной склонности к инфекциям у пациентов с СД выступает гипергликемия, которая является результатом нарушения секреции и/или действия инсулина [11]. Установлена корреляция параметров воспаления с любой степенью нарушения углеводного обмена и дисфункцией многочисленных защитных механизмов. При высокой концентрации глюкозы в крови усиливается системный воспалительный ответ из-за избыточного образования свободных радикалов, усиленной экспрессии цитокинов и других медиаторов воспаления [18]. С увеличением стажа СД усугубляются изменения в иммунном статусе пациента, что увеличивает вероятность развития тяжелых инфекционных заболеваний. Недостаточный метаболический контроль при СД приводит к снижению концентрации иммуноглобулина (Ig)G и A, фракции С4В компонента, общего числа Т-лимфоцитов, CD4, CD8, CD16, CD25 [19]. Большое значение для пациентов с СД имеют дефекты полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов: снижаются их адгезивные и бактерицидные свойства, нарушаются хемотаксис, фагоцитоз, киллинг, кислородная активность, апоптоз [19]. При превышении гликемии выше 11,1 ммоль/л отмечается дисфункция лейкоцитов [20]. Отмечено, что в течение последующих за кетоацидозом 3 нед количественные и функциональные нарушения Т- и В-клеточного иммунитета и моноцитов сохраняются, что обуславливает риск присоединения инфекций, особенно во время пребывания в стационаре [18].

Качество жизни пациентов с СД во многом определяется наличием и выраженностью хронических осложнений, которые могут поражать все органы и ткани, включая дыхательную систему. В последние годы получены убедительные свидетельства о поражении респираторной системы

при СД. Это сложный процесс, в котором задействованы несколько факторов: изменения со стороны звеньев иммунной системы, микро- и макроангиопатии, изменение фармакокинетики антибактериальных препаратов.

### Изменения в респираторной системе при СД

Поздние осложнения СД (микро- и макроангиопатии) в настоящее время хорошо изучены с разных позиций. Имеются данные о значительных морфологических изменениях сосудов легких при СД [21].

Диабетическая микроангиопатия в легких проявляется такими же изменениями, как и в других органах. Однако по сравнению с сосудистым руслом других органов, особенно почек, эти процессы в легочной ткани имеют рассеянный характер, в связи с чем остаются компенсированными и проявляются в определенных условиях, например при инфекциях респираторного тракта [22]. Следствием диабетической микроангиопатии в легких являются склероз сосудов микроциркуляторного русла и альвеолярных перегородок, развитие центрилобулярной эмфиземы. В работе И.М. Колодовой и соавт. показано, что диабетическая микроангиопатия развивается в капиллярах альвеолярных перегородок, артериолах легких и плевры [23], и для нее характерны плазморагия, утолщение базальных мембран и гиалиноз сосудов. В исследовании Л.В. Лысенко показано, что специфической особенностью диабетической ангиопатии является липидоз клеток системы легочной артерии и клеток, продуцирующих сурфактант и осуществляющих фагоцитоз [22]. Автор выделяет и макроангиопатию легких у больных СД, крайним выражением которой является липогранулематоз стенок артерий мышечного типа, приводящий к тромбозу артерий. Легочная гемодинамика у больных СД изучена недостаточно. Отмечено, что у пациентов с диабетом значительно повышена распространенность легочной эмболии и легочной гипертензии [24]. Увеличение давления в легочной артерии у больных СД свидетельствует об изменениях в микрососудах паренхимы легких. Сужение капилляров альвеолярных перегородок и артериол легких, обнаруживаемые морфологически, может приводить к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии [23].

Результаты немногочисленных исследований, посвященных изучению функционального состояния респираторной системы у пациентов с СД, порой противоречивы. Тем не менее в большинстве работ обращается внимание на ухудшение вентиляционной функции легких у больных диабетом, причем исследования последних лет все чаще акцентируют внимание на ключевой роли гипергликемии в патогенезе ухудшения параметров функции внешнего дыхания [25]. Впервые связь между гипергликемией и изменением параметров функции внешнего дыхания, а именно снижение величины объема фосированного выдоха за 1-ю секунду, отметили в 1989 г. Р. Lange и соавт. [26]. Некоторые авторы считают, что у больных СД имеются нормальные или незначительно сниженные легочные объемы и диффузионная способность легких, но уменьшена растяжимость легочной ткани [27]. В других исследованиях выявлены снижение диффузионной способности легких и рестриктивные нарушения у пациентов с хронической гипергликемией, при этом пациенты с нормальным уровнем глюкозы были подвержены этим изменениям в меньшей степени [28, 29].

Дополнительным фактором повышенной восприимчивости к инфекциям пациентов с СД является склонность к катаболическим процессам, что приводит к ослаблению

регенерационной способности всех тканей и снижению барьерной функции слизистых оболочек. У большинства больных под влиянием метаболических нарушений, свойственных СД, отмечается атрофия слизистой оболочки верхних дыхательных путей [30]. Изучение мукоцилиарного клиренса, являющегося основным защитным механизмом дыхательных путей, продемонстрировало достоверное снижение этого показателя при СД [31]. Так, время назального мукоцилиарного клиренса у пациентов с СД было в 2,5 раза больше, чем у здоровых, а рН носового секрета повышался до  $7,96 \pm 0,75$  (норма –  $6,43 \pm 0,67$ ) [32].

Таким образом, высокой восприимчивости пациентов с СД к респираторным инфекциям и более тяжелому их течению способствуют не только нарушения иммунного ответа, но и широкий спектр морфологических, структурных и функциональных изменений легочной ткани.

Всего 30–50% случаев ВВП установленной этиологии приходится на долю *Streptococcus pneumoniae* [4]. Особенно высок риск развития пневмококковой инфекции у лиц в возрасте 65 лет и старше с СД. Данные ретроспективного когортного исследования, проведенного с использованием 3 баз данных обращений за медицинской помощью (США, 2006–2010 гг.), продемонстрировали в 3,8 раза более высокий риск развития инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) и в 4,3 раза больший риск пневмококковой пневмонии у лиц с СД в возрасте 65 лет и старше в сравнении с 18–49-летними [33].

Актуальной проблемой в мире является рост антибиотикорезистентности пневмококков к антибактериальным препаратам. Среди *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории РФ, отмечен высокий уровень устойчивости к ко-тримоксазолу (33,7%) и тетрациклину (33,1%). Уровень устойчивости пневмококков к бензилпенициллину и ампициллину в последние годы также несколько вырос (6,0 и 14,3% резистентных изолятов соответственно). Частота *S. pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону, составила 5,4% [34]. К наиболее неблагоприятным тенденциям последнего 10-летия следует отнести быстрый рост устойчивости к макролидным антибактериальным препаратам, в отдельных регионах этот показатель превышает 30% [34]. Опасность этой инфекции еще больше усиливается при постоянно растущей резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам [35].

### Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у лиц с СД

На сегодняшний день основным средством сдерживания пневмококковой инфекции остается вакцинопрофилактика. У взрослых пациентов применяются 2 типа пневмококковых вакцин: полисахаридная 23-валентная (ППВ23) и полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ13).

В основе действия полисахаридных вакцин лежит Т-независимый иммунный ответ. При таком механизме иммунного ответа выработанная защита недолговременна и не способствует развитию иммунной памяти, защита от мукосальных инфекций сомнительная, не защищает от носительства пневмококка – основного фактора передачи возбудителя [36, 37].

В основе действия конъюгированных вакцин лежит Т-зависимый иммунный ответ с формированием иммунной памяти. В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой по сравнению с ППВ иммунный ответ. Т-клетки обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител,

преимущественно с IgM и IgG2 на IgG1, связанные с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител с высокой опсонофагоцитарной активностью при последующей вакцинации ПКВ. Вакцина вводится однократно, необходимость ревакцинации не установлена [38].

Клинические исследования иммуногенности и профиля безопасности ПКВ13 и ППВ23 продемонстрировали значимо более высокую функциональную активность антител (ОФА) после вакцинации ПКВ13 для большинства входящих в вакцину серотипов [39]. Обе вакцины зарекомендовали себя как имеющие установленный профиль безопасности [40].

В популяционном ретроспективном когортном исследовании (Тайвань) сравнивали заболеваемость ИПИ у пациентов пожилого возраста (75 лет и старше) с диабетом ( $n=33\,395$ ). В группе лиц, вакцинированных ППВ23, на 20% был ниже риск ИПИ в сравнении с невакцинированными (скорректированный ОР 0,86, 95% ДИ 0,78–0,94) [41].

В 2017 г. опубликовано ретроспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании, в котором оценили эффективность вакцинации ППВ23 у лиц с СД по электронным медицинским записям за период с 1997 по 2011 г. ( $n=190\,492$ , 65 лет и старше). Эффективность вакцинации относительно ВБП составила 22% (95% ДИ 11–31%) в течение 1-го года после вакцинации, но быстро снизилась: через 1–4 года эффективность составляла 8% (95% ДИ 1–15%), через 5 лет количество пневмоний в группе привитых пациентов было аналогично заболеваемости среди пациентов, не имеющих вакцинации [42].

Доказательством эффективности защиты ПКВ13 от пневмококковых инфекций пожилых лиц, в том числе с диабетом, стали данные крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного исследования (CARITA). В исследование включены 84 496 участников (из них 5211 – лица с СД) в возрасте 65 лет и старше, получивших ПКВ13 (Превенар®13) или плацебо. Средний период наблюдения составил 3,97 года. В исследовании ПКВ13 продемонстрировала 75% вакцин-специфичную эффективность относительно ИПИ (ВС-ИПИ) и 45,5% – относительно ВБП, вызванной вакцин-специфичными серотипами (ВС-ВБП) [43]. Позже был проведен ретроспективный анализ данных исследования CARITA с определением эффективности ПКВ13 у лиц с хронической патологией (СД, заболеваниями сердца, легких и т.д.). У лиц с диабетом эффективность Превенар®13 (ПКВ13) в отношении ВБП (вакцин-специфичных серотипов) составила 89,5% (ДИ 65,5–96,8), при этом сохранялся защитный эффект в течение всего периода наблюдения [44].

Для ПКВ13 также продемонстрирована эффективность в реальной клинической практике в рамках крупного популяционного проспективного исследования («случай-контроль» с отрицательным контролем внутри когорты взрослых в возрасте 65 лет и старше. В исследование включались взрослые пациенты, проживающие в г. Луисвилл, штат Кентукки, США, и госпитализированные с ВБП (2015–2016 гг.). Всего в исследование включены 2034 пациента, из них 32% имели диабет. В данном исследовании продемонстрирован на 73% более низкий риск госпитализаций по поводу ВБП у вакцинированных ПКВ13 в сравнении с невакцинированными [45].

В последние годы отмечается рост распространенности сочетания хронической obstructивной болезни легких (ХОБЛ) и СД. Риск развития ХОБЛ у больных СД составляет до 22%, в то время как риск формирования СД при ХОБЛ возрастает до 40–100% [46, 47]. В 2019 г. опубликованы результаты одноцентрового проспективного исследования по оценке клинической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2, в которое вошли 309 пациентов в возрасте 65 лет и старше, период наблюдения составил 3 года [48]. В данной работе показано, что включение вакцинопрофилактики ПКВ13 в план ведения больных с ХОБЛ в сочетании с СД 2 позволяет в 9,5 раза сократить количество ВБП в течение 3 лет. Кроме того, после вакцинации ПКВ13 отмечено улучшение показателей углеводного обмена и липидного профиля у коморбидных пациентов [48].

С учетом особенностей формирования иммунного ответа двух типов пневмококковых вакцин, полученных в клинических исследованиях иммуногенности, а также данных клинической эффективности и данных реальной клинической практики с экспертами определены схемы вакцинации лиц, имеющих повышенный риск развития пневмококковой инфекции, к которым относятся и пациенты с СД.

По мнению экспертов в РФ, оптимальной схемой вакцинации лиц с диабетом принята последовательная вакцинация: первой вводится пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (ПКВ13) для высокого антительного ответа и формирования клеток длительной иммунной памяти, а затем, с интервалом 1 год, для бустеризации и расширения спектра серотипов вводится полисахаридная вакцина (ППВ23) [49].

Вакцинация лиц с СД также определена в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД, 10-й выпуск [11]. Экспертами рекомендуется обеспечить стандартно рекомендуемую вакцинацию взрослых пациентов с СД в соответствии с национальным календарем прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям для профилактики заболевания гриппом, пневмококковой инфекцией, гепатитом В, новой коронавирусной инфекцией. При этом иммунизацию против пневмококковой инфекции можно проводить в течение всего года. Кроме общих противопоказаний к вакцинации (острые заболевания, период обострения хронического заболевания, острые аллергические реакции на любые компоненты вакцины) определены дополнительные противопоказания к вакцинации пациентов с СД: острые осложнения СД (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, лактатацидоз), а также указано на осторожность при проведении вакцинации пациентам с выраженной декомпенсацией СД [11].

## Заключение

Таким образом, пневмококковые инфекции можно рассматривать как самостоятельный фактор риска ухудшения течения и как осложнения СД 1 и 2. Множественные патогенетические факторы ведут к тесной коморбидности СД и ВБП, а также инвазивных инфекций пневмококковой этиологии, что создает потенциал утяжеления течения данных коморбидных состояний. В настоящее время существуют возможности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, эффективность которой доказана в клинических исследованиях и на практике.

Надеемся, что данный обзор поможет врачам расширить свои знания в области проблем пневмококковой инфекции у лиц, живущих с диабетом, и приблизит момент принятия пациентом решения о вакцинации.

**Раскрытие интересов.** Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. С.В. Струч, М.А. Сырочкина являются сотрудниками медицинского отдела компании «Пфайзер». В статье отражено личное мнение авторов.

**Disclosure of interest.** Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova claims the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article. Svetlana V. Struch, Maria A. Syrochkina are employees of the Medical Department of Pfizer. The article reflects the personal opinion of the authors.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: 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.

#### Список сокращений

ВБП – внебольничная пневмония  
ДИ – доверительный интервал  
ИПИ – инвазивная пневмококковая инфекция  
ОР – относительный риск  
ПКВ13 – полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина  
ППВ23 – полисахаридная 23-валентная вакцина

СД – сахарный диабет  
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин  
Ig – иммуноглобулин

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации: Внебольничная пневмония у взрослых. М., 2021 [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Mezhrayonal'naya assotsiatsiya po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnoi khimioterapii. Klinicheskie rekomendatsii: Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Wroe PC, Finkelstein JA, Ray GT, et al. Aging population and future burden of pneumococcal pneumonia in the United States. *J Infect Dis.* 2012;205(10):1589-92. DOI:10.1093/infdis/jis240
3. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. М., 2020 [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2019 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni. Statisticheskie materialy. Moscow, 2020 (in Russian)].
4. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67:71-9. DOI:10.1136/thx.2009.129502
5. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1642-50. DOI:10.1086/425615
6. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med.* 2010;122(2):130-41. DOI:10.3810/pgm.2010.03.2130
7. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806-12. DOI:10.1093/cid/cix647
8. World Health Organization. The top 10 causes of death: 2019 updated. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. Accessed: 09.12.2020.
9. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2003;138(2):109-18. DOI:10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00012
10. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 9th Ed. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/> Accessed: 09.12.2020.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. М., 2021 [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. II Dedov, MV Shestakova, A.Yu. Maiorov. 10th ed. Moscow, 2021 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
12. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):443-56 [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Assessing routine health-care pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORSAIT-DM2). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):443-56 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8146
13. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infections disease hospitalization and outcome. *Diabetologia.* 2007;50(3):549-54. DOI:10.1007/s00125-006-0570-3
14. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1541-5. DOI:10.2337/dc08-0138
15. Bruns AH, Oesterheert JJ, Cucciolillo MC, et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(5):763-8. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03296.x
16. Lepper HM, Ott S, Nuesch E, et al. German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose level for predicting death in patients admitted to hospital for community-acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344(5):3397. DOI:10.1136/bmj.e3397
17. Kondapally Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk cause-specific death. The emerging risk factors collaboration. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-41. DOI:10.1056/NEJMoa1008862
18. Жук Е.А. Изменения иммунологических параметров при диабетическом кетоацидозе. Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. СПб., 2001; с. 68 [Zhuk EA. Izmeneniia immunologicheskikh parametrov pri diabeticheskom ketoatsidoze. Aktual'nye problemy sovremennoi endokrinologii: Materialy IV Vserossiiskogo kongressa endokrinologov. Saint Petersburg, 2001; p. 68 (in Russian)].
19. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2009 [Kostinov MP, Tarasova AA. Vaksino profilaktika pnevmokokkovoi infektsii i gripa pri autoimunnykh zabolevaniyakh. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: MDV, 2009 (in Russian)].

20. Clement S, Braithwaite SS, Magel MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91. DOI:10.2337/diacare.27.2.553
21. Verrotti A, Loiacono G, Mohn A, et al. New in sights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:811-8. DOI:10.1530/EJE-09-0710
22. Лысенко Л.В. Диабетическая макро- и микроангиопатия легких. *Арх. патол. 1990;11:31-6* [Lysenko LV. Diabetic macro- and microangiopathy of the lungs. *Arch. patologii*. 1990;11:31-6 (in Russian)].
23. Колодова И.М., Лысенко Л.В., Салтыков Б.Б. Изменения в легких при сахарном диабете. *Арх. патол. 1982;7:35-40* [Kolodova IM, Lysenko LV, Saltykov B. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arch. patologii*. 1982;7:35-40 (in Russian)].
24. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *CHEST*. 128(5):3568-71. DOI:10.1378/chest.128.5.3568
25. Zhang RH, Zhou JB, Cai YM, et al. Non-linear association between diabetes mellitus and pulmonary function: a population-based study. *Respir Res*. 2020;21(1):292. DOI:10.1186/s12931-020-01538-2
26. Lange P, Groth S, Kasstrup J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Resp*. 1989;2:4-19.
27. Mancini M, Filippelli G, Seghieri, et al. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes. *Chest*. 1999;115(6):1553-62. DOI:10.1378/chest.115.6.1553
28. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, et al. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. 2001;322(3):127-32. DOI:10.1097/00000441-200109000-00003
29. Boulbou MS, Gourgoulianis KI, Klisiaris VV, et al. Diabetes mellitus and lung function. *Med Princ Pract*. 2003;12(2):87-91. DOI:10.1159/000069118
30. Муминов А.И., Шамирзоев Н.Х., Джаббаров Н.Д. Морфологические исследования слизистой оболочки носовой полости при сахарном диабете. *Вестн. отоларингологии*. 1980;4:39-42 [Muminov AI, Shamirzoev NK, Jabbarov ND. Morphological studies of the nasal mucosa in diabetes mellitus. *Vestn. otolaryngologii*. 1980;4:39-42 (in Russian)].
31. Yue W. Nasal mucociliary clearance in patients with diabetes mellitus. *JLaryngol Otol*. 1989;103(9):853-5. DOI:10.1017/s0022215100110291
32. Sachdeva A, Sachdeva O, Gualti S, et al. Nasal mucociliary clearance & mucus pH in patients with diabetes mellitus. *Indian J Med Res*. 1993;98:265-68.
33. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. DOI:10.1093/ofid/ofu024
34. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., и др. Антибиотико-резистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):230-7 [Ivanchik NV, Chagaryan AN, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study “PEHASus 2014–2017”. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):230-7 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2019.3.230-237
35. Белошитский Г.В., Королева И.С., Миронов К.О. Фенотипическая и генотипическая характеристика штаммов пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(3):216-66 [Beloshitsky GV, Koroleva IS, Mironov KO. Phenotypic and genotypic characteristics of pneumococcal strains isolated from patients with pneumococcal meningitis. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(3):216-66 (in Russian)].
36. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(2):83-100. DOI:10.1038/s41577-020-00479-7
37. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Под ред М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М., 2018 [Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii v respiratornoi meditsine. Pod red. MP Kostinova, AG Chuchalina. Moscow, 2018 (in Russian)].
38. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19-34 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19-34 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
39. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364-74. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.02.002
40. Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2198-206. DOI:10.1080/21645515.2015.1030550
41. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4064. DOI:10.1097/MD.0000000000004064
42. McDonald HI, Thomas SL, Millett ER, et al. Do influenza and pneumococcal vaccines prevent community-acquired respiratory infections among older people with diabetes and does this vary by chronic kidney disease? A cohort study using electronic health record. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000332. DOI:10.1136/bmjdc-2016-000332
43. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas V, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25. DOI:10.1056/NEJMoa1408544
44. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017;35(34):4444-9. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.01.071
45. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1498-506. DOI:10.1093/cid/ciy312
46. Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010;33(1):55-60. DOI:10.2337/dc09-0880
47. Wells CE, Baker EH. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *Eur Respir Soc Monograph*. 2013;59:117-34.
48. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н., и др. Анализ влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):49-54 [Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN, et al. Analysis of the effect of vaccine prevention of pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):49-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000424
49. Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П., и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=19860&download=1> Ссылка активна на 11.02.2022 [Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, et al. Immunization of adults. Guidelines. Moscow: NMITS TPM, 2020. Available at: <http://nasci.ru/?id=19860&download=1>. Accessed: 11.02.22 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

## Комментарии к статье профессора Д.Д. Плетнева «Гипертония (опыт анализа ее генеза)»

И.А. Баранова✉

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

### Аннотация

Цель комментариев – анализ статьи профессора Дмитрия Дмитриевича Плетнева «Гипертония (опыт анализа ее генеза)» с точки зрения современных представлений об артериальной гипертензии. В настоящее время сохранилось небольшое число публикаций профессора Д.Д. Плетнева, российского ученого и клинициста, несправедливо осужденного в 1937 г. Небольшая по объему работа включает не только глубокий и критический анализ патогенетических механизмов этого заболевания, но и оценку методов диагностики, а также подробное описание клинической картины. Статья, опубликованная в 1935 г., остается актуальной и представляет интерес для клиницистов и историков медицины.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, патогенез, артериальное давление, сосуды, клиническая картина, история медицины, Дмитрий Плетнев

**Для цитирования:** Баранова И.А. Комментарии к статье профессора Д.Д. Плетнева «Гипертония (опыт анализа ее генеза)». Терапевтический архив. 2022;94(3):454–457. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201396

HISTORY OF MEDICINE

## Comments on the article by Professor Dmitry D. Pletnev “Hypertension (the experience of analyzing its genesis)”

Irina A. Baranova✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

The purpose of the comments is the analysis of Professor Dmitry D. Pletnev's article “Hypertension (experience in analyzing its genesis)” from the point of view of modern ideas about arterial hypertension. Currently, a small number of publications of Professor D.D. Pletnev, a Russian scientist and clinician, unjustly convicted in 1937, have been preserved. The small work includes not only a deep and critical analysis of the pathogenetic mechanisms of this disease, but also an assessment of diagnostic methods, as well as a detailed description of the clinical picture. The paper, published in 1935, remains relevant and of interest to clinicians and medical historians.

**Keywords:** arterial hypertension, pathogenesis, blood pressure, blood vessels, clinical picture, history of medicine, Dmitry Pletnev

**For citation:** Baranova IA. Comments on the article by Professor Dmitry D. Pletnev “Hypertension (the experience of analyzing its genesis)”. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):454–457. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201396

7 декабря 2021 г. исполнилось 150 лет со дня рождения выдающегося ученого, клинициста, публициста и педагога Дмитрия Дмитриевича Плетнева. Осужденный по несправедливому приговору в 1937 г., Плетнев реабилитирован в 1985 г. Верховным судом СССР. Однако прошло еще несколько десятков лет забвения. И только в последние годы начинается осмысление научного и практического творчества этого человека и его вклада в мировую медицинскую историю – процесс реальной реабилитации.

Трудно назвать область клинической медицины, которая бы не стала предметом интереса и исследований Дмитрия Дмитриевича. Но в настоящее время практически не сохранились его работы, посвященные артериальной гипертензии. В монографии «Болезни сердца», изданной в 1936 г. (за год до ареста), эта проблема отдельно не рассматривается. Тем интересен анализ статьи, опубликованной в журнале «Врачебное дело» в 1935 г. [1] и сохранившейся в фондах Центральной научной медицинской библиотеки. Возможно, что эта работа написана в результате дискуссии Дмитрия Дмитриевича Плетнева с Георгием Федоровичем Лангом.

Несмотря на небольшой объем, статья освещает ключевые вопросы артериальной гипертензии (определение, па-

тогенез, диагностику, клиническую картину, лечение). Ее нельзя прочесть бегло, в каждой фразе заключен глубокий смысл, что характерно для публикаций Дмитрия Дмитриевича. Работа написана в соответствии с одним из основных принципов Плетнева: «Применение эксперимента наряду с клиническим наблюдением – единственно правильный путь к решению сложных вопросов патологии».

Не пересказывая содержание статьи – читатель сможет ее самостоятельно оценить при прочтении, – следует остановиться на ключевых положениях. Безусловна логичность построения статьи, что может быть ценным примером для современных авторов, публикующих свои работы в ведущих медицинских журналах. В самом начале описана тема для дискуссии – «При наличии повышенного кровяного давления у больного старше 40 лет, врач обычно констатирует артериосклероз, а у более молодых больных – нефросклероз...», но затем следует критика этой концепции с учетом экспериментальных данных и глубокого анализа клинической картины заболевания.

«Само понятие, гипертония или гипертензия не представляется безусловно точным. Оно связано, естественно, с тонусом сосудистой стенки». Но «очевидно, что склеро-

### Информация об авторе / Information about the author

✉ Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(499)780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2469-7346

✉ Irina A. Baranova. E-mail: iribaranova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2469-7346

тическое состояние крупных сосудов не может быть причиной повышения кровяного давления», так же как распространенный артериосклероз периферических сосудов, поскольку «если бы такой обширный склероз существовал, то жизненность орошаемых сосудами тканей была бы настолько понижена, что это не было бы совместимо с темпами жизни, которые нередко ведут к гипертонии». Таким образом, Д.Д. Плетнев подчеркивает, что «колебания артериального кровяного давления связаны не с анатомическим состоянием артериальных стенок, но с функциональными на них влияниями». «Высота кровяного давления есть прежде всего фактор функциональный... связан с влиянием целого ряда гормонов, продуктов обмена; питанием и состоянием среды, т.е. он обусловлен функциональным состоянием не только иннервирующей системы или гормональной системы, но является выражением биотонуса всего сложного комплекса вегетативной системы». Тем самым подчеркивается сложность патогенеза артериальной гипертонии. В последующие годы отдельные звенья патогенеза будут подробно описаны отечественными учеными: Г.Ф. Лангом – автором нейрогенной теории гипертонии [2],

его учеником А.Л. Мясниковым [3], Ю.В. Постновым и С.Н. Орловым – исследователями нарушений мембранного ионного транспорта, сопровождающихся физическими и химическими изменениями самих мембран в гезе первичной артериальной гипертонии [4] и др.

В течение многих лет доминировало представление о гипертонии только как о проявлении заболевания почек. Однако Д.Д. Плетнев в своей статье обращает внимание на то, что связь высокого кровяного давления с артерио-капиллярно-фиброзом почек (теория Гуля и Сутона) должна быть пересмотрена. «Повышение кровяного давления при цирротических почках является фактом, но оно должно быть объяснено в настоящий момент функциональным состоянием почек. Дело не в том, что в почках развивается склеротический процесс, а в том, что благодаря склеротическому процессу нарушаются их функции».

Таким образом, склероз – не причина, а следствие гипертонии – утверждает Д.Д. Плетнев. «Длительное состояние повышенного кровяного давления является состоянием пре-склероза. В конце концов, в связи с изнашиванием напряженных прекапиллярных сосудов в них начинают развиваться

Врачебное дело, 1935, №2, с. 104–106

## ГИПЕРТОНИЯ (ОПЫТ АНАЛИЗА ЕЕ ГЕНЕЗА)

Заслуж. деятель науки проф. Д.Д. Плетнев (Москва)

При наличии повышенного кровяного давления у больного старше 40 лет врач обычно констатирует артериосклероз, а у более молодых больных – нефросклероз. О естественном возрастном артериосклерозе врач говорит при наличии повышенного артериального давления у человека старше 55 лет и о преждевременном старческом развитии артериосклероза, если больному 40–55 лет.

Между тем, как показывают наблюдения целого ряда авторов, – непосредственной связи между высоким давлением и возрастом не существует. В качестве примера привожу цифры Оливера и Уолей.

Таблица Оливера. Средние цифры нормального артериального давления, полученные по слуховому способу и проверенные по пальпаторному

Возраст	Мх	М	р
Ниже 15 лет	107	74	33
От 20 до 40 лет	112–125	65–80	45
„ 40 „60	125–135	80–85	40–50
„ 60 „80	135–165	85–90	50–75
После 80 лет	Понижение всех видов давления		

Таблица Уолей

Возраст	Высота систолического давления		
	Средняя низких цифр	Средняя	Средняя высоких цифр
15–30	103	122	141
30–40	107	127	143
50–60	115	132	149
55–65	120	138	153

У женщин с наступлением менопаузы – кровяное давление повышается несколько больше, чем у мужчин в соответствующем возрасте. По мере успокоения климактерических явлений кровяное давление у женщин несколько падает. Как видно из приведенных данных, повышение кровяного давления не может быть поставлено в непосредственную связь ни с возрастом, ни с артериосклерозом, как явлением изменения артериальных сосудистых стенок.

Само понятие гипертонии или гипертония не представляется безусловно точным. Оно связано, естественно, с тонусом сосудистой стенки. Под тонусом сосудистой стенки разумеется ее способность, как упругого тела, сопротивляться растяжению (модуль упругости), равно и быть в состоянии длительного сокращения. Сосудистая стенка нормально

находится в состоянии некоторого активного напряжения. Эта тоничность зависит от состояния вазомоторных нервов (констрикторы и дилаторы), тонус которых, в свою очередь, связан с состоянием эндокринной системы, с ионными факторами и факторами обмена.

Цифры кровяного давления у одного и того же больного неодинаковы. Согласно данным Фокермана, полученным в заведываемой мной клинике на основании более 2000 наблюдений, – у совершенно здоровых людей при обычных условиях жизни давление колеблется в течение дня в пределах от 15 до 20 мм. У больных же эти колебания достигают гораздо больших цифр. Это естественно. Как температура подвержена колебаниям в течение дня, так и кровяное давление является фактором динамическим, т.е. подвержено колебаниям в определенных границах. Во время сна давление крови значительно падает. Под влиянием эмоций кровяное давление у человека может резко повыситься. При раздражении также повышается кровяное давление.

Все приведенные данные с достаточной ясностью говорят, насколько ошибочно заключение на основании однократного измерения кровяного давления. Для правильного суждения необходима повторность измерения кровяного давления.

Само представление о нормальных цифрах кровяного давления весьма относительное. Цифры максимального нормального давления могут быть в одних случаях действительно выражением нормы, тогда как в других случаях те же цифры указывают на повышенное или пониженное кровяное давление.

Так, например, для здорового человека цифры 135–80 мм Нг являются нормой, тогда как те же цифры 135–80 будут гипертоническим кризом человека, у которого нормальный максимум превышает 95. Обратное, кровяное давление 135–100 для хронического гипертоника может оказаться гипотоническим кризом, равно и при наличии недостаточности аортальных клапанов максимальная цифра 132 Нг является выражением ослабления нагнетательной способности сердечной мышцы.

Приведенные данные иллюстрируют *псевдо-точность цифровых данных*, являющихся нередко руководящей мыслью врача в целом ряде глав медицины помимо кровяного давления: антропометрические измерения, соотношения роста и веса и т.д.

Экспериментальными данными точно также подтверждается широкая динамичность колебаний артериального кровяного давления под влиянием различных факторов.

Так, при раздражении седалищного нерва получается повышение. При впрыскивании адреналина кролику, у которого брюшная стенка была заменена кусочком слюды, Кач наблюдал остановку движений кишок, резкое их побледнение, а также побледнение уха экспериментального животного. При впрыскивании адреналина в вену и под кожу человека наблю-

дается переходящее, различной степени повышение артериального кровяного давления.

Можно считать установленным, на основании приведенных данных и многих других, тот факт, что колебания артериального кровяного давления связаны не с анатомическим состоянием артериальных стенок, но с функциональными на них влияниями. Так как мы измеряем у людей изменение кровяного давления периферических сосудов, то и повышение его должно быть связано с понижением возможности поступления крови из артериальной системы в капиллярную, т.е. с изменением тонуса прекапиллярной артериальной системы, причем спастическое состояние ее должно быть распространено на обширную область человеческого тела и, в первую очередь, область иннервации чревным нервом и п. splanchnicus. Так как экспериментально получаемое повышение кровяного давления только тогда остается продолжительным, когда раздражению подвергается основная его ветвь, а не какой-либо периферический нерв, то, следовательно, и все при жизни наблюдаемые продолжительные повышения кровяного давления должны иметь своим источником факторы, влияющие на тонус обширных сосудистых областей.

Фактором большого биологического значения является то обстоятельство, что влияние адреналина, главного источника сосудистого тонуса живого организма, может быть сенсibilизировано целым рядом веществ.

Так, человеческая сыворотка сенсibilизирует к адреналину сосудистую систему кошек. Влияние подкожных впрыскиваний адреналина у человека усиливается предварительным внутривенным введением лошадиной сыворотки (Billigheimer). Аналогичное влияние оказывает гифозин, тиротоксин, холестерин, кальций, аминокислоты. При понижении кислотности влияние адреналина проявляется сильнее.

Отсюда можно сделать вывод, что *влияние адреналина в значительной степени связано с химическим и физиохимическим состоянием среды*. Характер питания в свою очередь оказывает влияние на степень реакции в ответ на введение адреналина. Так, это влияние оказывается резко выраженным при обильной белковой пище, чем при углеводной.

Вывод из всех приведенных данных тот, что *высота кровяного давления есть прежде всего фактор функциональный*, что он связан с влиянием целого ряда гормонов, продуктов обмена; питанием и состоянием среды, т.е. он обусловлен функциональным состоянием не только иннервирующей системы или гормональной системы, но является выражением биотонуса всего сложного комплекса вегетативной системы.

Если очевидно, что склеротическое состояние крупных сосудов не может быть причиной повышения кровяного давления, то является вопросом, не будет ли такой причиной распространенный артериосклероз периферических сосудов. Из вышеуказанных экспериментальных данных видно, что

препятствия в периферии должны распространяться на обширную область для того, чтобы такая возможность существовала. Между тем мы знаем, что если бы такой обширный склероз существовал, то жизнеспособность орошаемых сосудами тканей была бы настолько понижена, что это не было бы совместно с темпами жизни, которые нередко ведут к гипертонии.

Частым источником гипертонии являются склеротические процессы в почках. Связь высокого кровяного давления с артерио-капиллярно-фиброзом почек (теория Гуль-и-Сутона) является доказанной. После того как опубликован ряд случаев гипертоников, у которых на вскрытии почки оказывались совершенно здоровыми, весь вопрос о взаимной связи чисто анатомических изменений и высокого кровяного давления подлежит пересмотру. Повидимому, и здесь дело сводится к причинам функционального характера, причем, как это полагает физиолог Дурин, причиной длительного повышения кровяного давления является сокращение артериол на больших пространствах. Укорочение гладкой мускулатуры сосудов является причиной повышения тонуса прекапиллярной системы. Повышение кровяного давления при цирротических почках является фактом, но оно должно быть объяснено в настоящий момент функциональным состоянием почек. Дело не в том, что в почках развивается склеротический процесс, а в том, что благодаря склеротическому процессу нарушаются их функции.

Аналогичны наблюдения над перевязкой обеих мочеточников у животных, вслед за которой развивается спустя некоторое время повышение кровяного давления, исчезающее по удалению причины задержки мочи. Всем известны клинические случаи длительного повышения кровяного давления с явлениями уротоксии при сужении мочеточников, при гипертонии предстательной железы и т.д. Все эти явления быстро исчезают при устранении механического препятствия для оттока мочи. Что здесь болевой рефлекс не может играть роли, подтверждается случаем Бергмана, наблюдавшего эти явления у табетика, не испытывавшего боли.

Наряду с обычным для адреналина повышением кровяного давления наблюдаются случаи, где вслед за введением адреналина кровяное давление не повышается. Чаще всего это наблюдается у старых людей, но встречается и молодое, отрицательно реагирующие на адреналин. Кауфман на 51 гипертонике встретил в 10 случаях обратную реакцию на адреналин, т.е. в ответ на введение последнего кровяное давление не повышалось, но понижалось. Повидимому, в подобных случаях дело сводится не только к влиянию вегетативной нервной системы, но к ситуации всей вегетативной системы, взятой в целом, – факт, иллюстрирующий значение синтетического понимания животного организма.

Значение центральных влияний на повышение кровяного давления иллюстрируется следующим фактом.

При задержке CO<sub>2</sub> в крови, при уменьшении отдачи ее путем дыхания увеличивается минутный объем сердца и повышается кровяное давление. По исследованиям Гольвицер–Мейер, при уменьшении щелочности крови наблюдается увеличение минутного объема сердца. Аналогичные явления наблюдаются при непосредственном влиянии кислотных факторов на центры кровообращения, вероятно, на межоточный и средний мозг. При субдуральном вприскивании растворов, содержащих углекислоту, концентрации водородных ионов в области центров повышается и при отсутствии изменения реакции крови, – увеличивается минутный объем крови. Приведенными опытами Гольвицер–Мейер доказываются влияние центральных регуляторных механизмов на минутный объем крови и кровяного давления. При интраталомбальном вприскивании гипофизина вызывается большее и более длительное повышение кровяного давления, чем это наблюдается при внутривенном введении гипофизина (Леймдерфер). Леймдерфер полагает, что гипофизин оказывает специфическое влияние на вазомоторный центр в продолговатом мозгу.

Все приведенные здесь факты показывают, как сложны условия возникновения колебаний кровяного давления и как они связаны с регуляторными механизмами, с внешней и внутренней средой живого организма.

Необходимо добавить, что одним количественным определением факторов обмена, сенсбилизирующих адреналин (например, холестерин), не выясняется причина повышения кровяного давления. Холестерин считается тоногенным веществом. Однако, в клинике много раз приходится встречать случаи гипертоний без малейшего увеличения холестерина в сыворотке крови, равно и гиперхолестеринемии без всякого повышения кровяного давления. Возможно, что здесь играет роль еще не известное нам химико-физическое состояние холестерина и антагонизм липоидов холестерина и лецитина, чему приписывают особое значение.

Если мы теперь зададим себе вопрос о взаимоотношении артериосклероза и гипертонии, то ответ напрашивается сам

собой. Для того, чтобы предполагать диффузное повышение кровяного давления в живом организме, необходимо допустить возможность склеротических изменений столь большой поверхности сосудистого русла, что интенсивная и длительная трудоспособность была бы совершенно невозможна. О том, что склероз аорты в подобных случаях не может иметь существенного значения, ясно само собой. Проще и естественнее допустить, как это делает французский клиницист Нисага, что длительное состояние повышенного кровяного давления является состоянием *пресклероза*. В конце концов, в связи с изнашиванием напряженных прекапиллярных сосудов в них начинают развиваться склеротические изменения.

Что касается повышения кровяного давления при острых нефритах, то многими авторами, главным образом, Фольхартом установлен *пренефритический стадий* повышения кровяного давления. Так, например, при scarlatinозном нефрите нередко наблюдаются повышение кровяного давления и отеки раннее появления альбуминурии и гематурии. Нередко первые явления предшествуют вторым в течение семи – десяти дней. Точно также при почке беременных возможны повышение кровяного давления и отеки ранее обычных почечных изменений, выявляющихся в моче. Само собой напрашивается предположение об аллергических реакциях капиллярных сосудов на большое протяжение в ответ на ядовитые продукты, например, на стрептококковые токсины при инфекциях. Фольхарт и в этих случаях говорит о распространенном сокращении прекапиллярных артериол, вследствие чего заступают почечные клубочки и распространенные экстракренальные капиллярные сети. Бергман полагает, что инфекционные токсины могут влиять непосредственно на сосудистые центры.

Весьма было отмечено значение азотистых продуктов, как сенсбилизаторов адреналина и тем самым – значение их в генезе гипертонии. Однако, в отношении их вопрос так же сложен, как и в отношении холестерина. Так, Фрей, Килин и другие, в том числе лично я, наблюдали случаи значительного повышения остаточного азота – до 487 мг % (Фрей) при вторичной сморщенной почке, при которой максимальное кровяное давление не превышало 125 мм Hg. Аналогичные изменения в колебаниях аминокислот, мочевой кислоты в крови, а также повышенная константа Амбара отмечаются многими авторами при нормальном кровяном давлении. Обратно, огромное число случаев длительной гипертонии, при которой не наблюдается никаких явлений почечной недостаточности. Следовательно, гуморальные факторы сами по себе далеко не всегда объясняют причину гипертонии и в нашем представлении эссенциальная гипертония является только клиническим явлением. В основе – разлитой спазм прекапиллярных сосудов. Этиологические моменты могут быть многообразны. Помимо прочего (гормоны, продукты обмена, состояние центральной нервной системы), необходимо учитывать значение рефлексов, идущих от периферии.

Эссенциальная гипертония может быть *фактором постольным* и может *наступить периодически*, – в зависимости от разных обстоятельств, – оставаясь более или менее продолжительное время на высоких цифрах (так наз. *пароксизмальные гипертензионные кризы*).

Разделение гипертонии на форму *злокачественную* и *доброкачественную* построено не по патогенетическому принципу, а по клиническому течению. К первой группе относятся случаи длительного повышения кровяного давления токсического, resp. токсинуремического характера. Ко второй – случаи доброкачественного длительного течения, где не удается уловить этиологического момента повышения кровяного давления. Отсюда название *эссенциальной гипертонии*.

Что касается клинической картины длительной эссенциальной гипертонии, то многие пациенты долгое время ни на что не жалуются и повышение кровяного давления открывается только случайно.

Начальными симптомами нередко являются жалобы общего нервного характера: раздражительность, нервная и психическая утомляемость, апатия к работе, утомляемость при физических напряжениях, например при привычном спорте, ослабление памяти, бессонница, несвежая голова после хотя бы и хорошего сна. Появляются преходящие головокружения, иногда в виде меньшего синдрома, мигрени, преходящая афазия, слепота, паретические состояния в одной или двух конечностях, разнообразная арестезия, обмороки. Мне приходилось видеть афазию и слепоту продолжительностью до трех дней, моноглотию – до пяти дней. Эти ограниченные ангиоспастические кризы при общей гипертонии тем отличаются от аналогичных органических поражений, что они проходят обычно без всяких последствий для организма. Явления со стороны сердца разнообразны, начиная от периодических ощущений сердцебиения, вплоть до стенокардических болей. Последние, как показывают вскрытия, при более или менее продолжительном состоянии могут сопровождаться вторич-

ной миомаляцией сердечной мышцы на большем или меньшем протяжении, при отсутствии каких бы то ни было анатомических изменений в венечных сосудах (склероз, тромб).

Необходимо отметить значение наследственного момента для гипертонии. В связи с последним фактором особенно тщательно должно исследоваться кровяное давление в юношеские годы и первые годы зрелости. Возможно предположение, что *разрешение проблемы эссенциальной гипертонии связано как раз с вопросом о юношеской гипертонии*.

Наиболее существенны для больного с длительной гипертонией кардиоваскулярные и церебральные симптомы. Во многих случаях, особенно при длительном утомлении, развиваются явления сердечной недостаточности, причем в случаях эссенциальной гипертонии развитие ее идет по типу ослабления сердечной мышцы с застоями в различных областях организма, часто с преимущественно длительными застоями печени.

Соответственно этому картина последнего периода жизни больного протекает при явлениях *неатоксикального синдрома*. Там, где явления сердечной недостаточности развиваются в связи с гипертонией на почве склероза почек, последний период жизни больного характеризуется *кардиоренальным синдромом*. В первом случае нередко приступы грудной жабы, развивающиеся или параллельно с явлениями декомпенсации, или без нее.

Что касается явлений со стороны мозга, то здесь необходимо отметить мозговую апоплексию. Веще уже было отмечено значение ангиоспастической мозговой симптоматики. Фольхарт называет ее *псевдоуремическим эквивалентом*. При длительном нарушении местного кровообращения в мозгу возможно кровоизлияние из мелких сосудов без грубых нарушений целостности сосудистых стенок. Точно также, в ответ на анемию мозга в последнем появляются гнезда размягчения. Анемия сопровождается повышением кислотности соответственной среды, в связи с чем наступают аутолитические процессы в соответствующих участках мозга.

При лечении *эссенциальной гипертонии* необходимо учитывать причинный момент ее. Мне приходилось много раз видеть падение упорного высокого давления у больных при отъезде их из Москвы и резкой перемене обстановки. Если это невозможно, то нередко благоприятное влияние оказывает более или менее продолжительное пребывание в постели, конечно при отсутствии психических инсультов. Там, где это возможно, полезны тепловатые «индифферентные» ванны, бромистые, валериановые препараты. Я сам неоднократно видел при этих условиях падение кровяного давления с 250 мм (максимум) до 105–140 мм, что является подтверждением высказанного выше взгляда на эссенциальную гипертонию как на функциональный фактор.

Что касается других лекарственных средств по поводу гипертонии, то полезны бывают назначения люминала 0,02–0,05 два-три раза в день, в комбинации с препаратами теоромина (диуретин, теоминал и др.). Полезны «гормональные» препараты: каликреин, падутин, ангиоксин, холиновые препараты и т.п. В СССР в большом ходу лизаты разных органов и по существу своему весьма близкие к названным препаратам – уротормоны. У гипертоников, в особенности у почечных, необходимо ограничение мясной пищи. Лишь, однако, эссенциальных гипертоников полностью мяса – вредно и не имеет абсолютного значения (см. цифры межоточного обмена). Естественно, что в периоде декомпенсации диететические требования становятся значительно строже. Необходимо учитывать функциональное приспособление органов межоточного обмена и выделительных органов. В соответственное время года полезно лечение виноградом, морковным соком.

*Физиотерапевтические процедуры* сводятся, главным образом, к мягким водолечебным мероприятиям. Помимо указанных выше общих ванн полезны горячие ванны конечностей по Гауфе. Точно также показано в отдельных случаях применение общей д'Арсонализации. Против кровяного давления, показанием к которому является лишь цифра высокого кровяного давления, следует воздержаться. В тех случаях, где больной не испытывает никаких особых ощущений, обусловливаемых гипертонией, нет надобности в кровопускании. Большой, так сказать, сжигается с цифровой своего давления. Там, где существует симптом «тяжелой головы», одышка, необходимо кровопускание 200–500 куб. см крови. Мне приходилось выпускать в подобных случаях до литра крови. По возможности следует провести динамическое наблюдение над больным раньше, чем делать ему кровозвличение.

Не следует отождествлять кровозвличение путем венепункции или венесекции с кровозвличением пиявками. Последние, повидимому, имеют значение, помимо извлечения крови, еще и тем, что они отдают в кровь больному свои продукты. Поэтому повторное пристраивание пиявок является не только повторным кровозвличением, но и своего рода гирудинизацией больного.

склеротические изменения». В дальнейшем это заключение найдет подтверждение в клинических и экспериментальных исследованиях, и будет создана теория единого сердечно-сосудистого континуума – непрерывной цепи взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска (включая артериальную гипертензию) через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода. Основателями этой концепции будут считаться V. Dzau и E. Braunwald (1991 г.) [5]. Чуть позже появится теория почечного континуума, отражающего влияние факторов риска, в том числе гипертензии, на развитие нефросклероза, прогрессирование хронической болезни почек. Напомним, что статья Дмитрия Дмитриевича датирована 1935 г.

Интересны рассуждения Д.Д. Плетнева о диагностике артериальной гипертензии на основании измерения артериального давления. «Цифры кровяного давления у одного и того же пациента неодинаковы... Кровяное давление является фактором динамическим, т.е. подвержено колебаниям в определенных границах... Ошибочно заключение на основании однократного измерения кровяного давления... Само представление о нормальных цифрах кровяного давления весьма относительно». Это иллюстрирует «псевдоточность цифровых данных, являющихся нередко руководящей мыслью врача в целом ряде глав медицины помимо кровяного давления: антропометрические измерения, соотношения роста и веса и т.д.». Для современного врача такой индивидуальный подход к оценке пациента необходим в повседневной практике, в том числе при стремлении к «целевым» уровням артериального давления, рассматриваемым в современных клинических рекомендациях при лечении артериальной гипертензии.

В статье обсуждается роль различных факторов (адреналина, центральных механизмов и пр.) в генезе артериальной гипертензии, но подвергается критике значимость оценки лишь отдельных количественных показателей в определении причин повышения артериального давления (холестерина, остаточного азота, мочевой кислоты и др.). Рассматривая роль холестерина, Д.Д. Плетнев пишет: «Холестерин считается тоногенным веществом. Однако, в клинике много раз приходится встречать случаи гипертензий без малейшего увеличения холестерина в сыворотке крови, равно и гиперхолестеринемии без всякого повышения кровяного давления». И далее, что, безусловно, актуально для нынешней практики: «Возможно, что здесь играет роль еще не известное нам химико-физическое состояние холестерина и антагонизм липоидов холестерина и лецитина, чему приписывают особое значение».

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Плетнев Д.Д. Гипертензия (опыт анализа ее генеза). *Врачебное дело*. 1935;2:103-8 [Pletnev DD. Hypertension (experience in the analysis of its genesis). *Vrachebnoe delo*. 1935;2:103-8 (in Russian)].
2. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950 [Lang GF. *Gipertonicheskaia bolezni*. Leningrad: Medgiz, 1950 (in Russian)].
3. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1954 [Myasnikov AL. *Gipertonicheskaia bolezni*. Moscow: Medgiz, 1954 (in Russian)].
4. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987 [Postnov YuV, Orlov SN. *Pervichnaia gipertenzia kak patologiia kletochnykh membran*. Moscow: Meditsina, 1987 (in Russian)].
5. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt. 1):1244-63. DOI:10.1016/0002-8703(91)90694-d

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2021



OMNIDOCTOR.RU