

CONSILIUM MEDICUM

Том 27, №3, 2025

VOL. 27, No. 3, 2025

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

OTORHINOLARYNGOLOGY
PULMONOLOGY

Острый бронхит:
новые клинические рекомендации



Особенности пульмонологической
реабилитации пациентов
с хронической бронхообструктивной
патологией



Клинические характеристики ИЛФ
и гиперчувствительного пневмонита



Влияние ночной гипоксемии
на метаболические нарушения у пациентов,
страдающих ХОБЛ



Патология внутреннего слухового прохода



Что скрывается под маской
хронического гнойного среднего отита?

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 27, №3, 2025

consilium.orscience.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главные редакторы номера:

Раздел «Оториноларингология»

Свиштушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Раздел «Пульмонология»

Зайцев Андрей Алексеевич, д.м.н., профессор, гл. пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Российский университет медицины, засл. врач РФ, Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2025, том 27, №3

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

Чучалин Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 22 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2025 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин, Мария Васильева

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



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 27, NO. 3, 2025

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

OTORHINOLARYNGOLOGY

Valerii M. Svistushkin,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

PULMONOLOGY

Andrey A. Zaytsev,

M.D., Ph.D., Professor, Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2025, Volume 27, No. 3

Sergey N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander G. Chuchalin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Sergey V. Ryazantsev,

M.D., Ph.D., Professor, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

Sergey A. Karpishchenko,

M.D., Ph.D., Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 22 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2025.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

Design and Layout:

Sergey Sirotin, Maria Vasilieva

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDocctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор (Москва)
Кузнецова И.В., профессор (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор (Москва)
Прилепская В.Н., профессор (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)
Ильина Н.И., профессор (Москва)
Феденко Е.С., профессор (Москва)
Фомина Д.С., доцент (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор (Самара)
Верткин А.Л., профессор (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор (Москва)
Козловская Н.Л., профессор (Москва)
Леонова М.В., профессор (Москва)
Морозова Т.Е., профессор (Москва)
Сыркин А.Л., профессор (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор (Москва)
Трухан Д.И., профессор (Омск)
Ших Е.В., профессор (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., доцент (Москва)
Бордин Д.С., профессор (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор (Москва)
Минушкин О.Н., профессор (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, (Москва)
Парфенов А.И., профессор (Москва)
Пиманов С.И., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В. профессор (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г. (Москва)
Жучков М.В. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Тамразова О.Б., профессор (Москва)
Халдин А.А., профессор (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Андреев Д.А., профессор (Москва)
Аронов Д.М., профессор (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)

Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)
Жиров И.В., профессор (Москва)
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор (Москва)
Терещенко С.Н., профессор (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Синицын В.Е., профессор (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор (Москва)
Воробьева О.В., профессор (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)
Дамулин И.В., профессор (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)
Левин О.С., профессор (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Федин А.И., профессор (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

Блохин Б.М., профессор (Москва)
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)
Шифман Е.М., профессор (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., доцент (Москва)
Лысенко Л.В., профессор (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
Колядина И.В., профессор (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)
Секачева М.И., профессор (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Лопатин А.С., профессор (Москва)
Морозова С.В., профессор (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор (Москва)
Рязанцев С.В., профессор (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор (Москва)

ПЕДИАТРИЯ

Геппе Н.А., профессор (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)
Гусева Н.Б., профессор (Москва)
Жолобова Е.С., профессор (Москва)
Морозов Д.А., профессор (Москва)
Османов И.М., профессор (Москва)
Яцк С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)
Белевский А.С., профессор (Москва)
Визель А.А., профессор (Казань)
Зайцев А.А., профессор (Москва)
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)
Курбачева О.М., профессор (Москва)
Синопальников А.И., профессор (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор (Москва)
Загребнева А.И., доцент (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)
Шостак Н.А., профессор (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор (Москва)
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Забириков К.И., профессор (Москва)
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Мишин В.Ю., профессор (Москва)
Степанян И.Э., профессор (Москва)
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор (Москва)
Дибиров М.Д., профессор (Москва)
Золотухин И.А., профессор (Москва)
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)
Демидова И.Ю., профессор (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khalidin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Zhirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Lidia V. Lysenk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alena I. Zagrebneva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid S. Sokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности третьего этапа пульмонологической реабилитации пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, перенесших коронавирусную пневмонию

Т.А. Новикова, Н.Л. Шапорова, Т.В. Рубаник, А.А. Сперанская

135

ОБЗОР

Патология внутреннего слухового прохода: эпидемиология, гистология и дифференциальная диагностика новообразований

Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, О.А. Пашнина, О.С. Панина

141

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оценка эффективности и безопасности применения ингибитора интерлейкина-17 у госпитализированных пациентов с COVID-19

З.М. Мержоева, А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, И.А. Мандель, В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев

149

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Диагностика, течение и исходы коморбидности туберкулеза, оппортунистических инфекций органов дыхания и COVID-19 у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

А.В. Мишина, В.Ю. Мишин, И.А. Васильева, И.В. Шашенков

153

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность и безопасность комбинированной терапии термическим гелиоксом и оксидом азота при неинвазивной вентиляции у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией

Л.В. Шогенова

159

ОБЗОР

Легочные фиброзы: новые горизонты и клинические решения.

II Экспертный совет

«Идиопатический легочный фиброз и прогрессирующие легочные фиброзы.

Реальная практика»

165

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Клинические характеристики идиопатического легочного фиброза и гиперчувствительного пневмонита в реальной клинической практике

О.А. Суворова, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Ю.А. Левина, З.М. Мержоева, С.Н. Авдеев

179

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние ночной гипоксемии на метаболические нарушения у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких стабильного течения

С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин

187

ОБЗОР

Острый бронхит: новые клинические рекомендации

С.Н. Авдеев, А.А. Зайцев, И.В. Лещенко

192

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Что скрывается под маской хронического гнойного среднего отита?

Клинический случай

В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова, А.Р. Миронова

200

Contents

Features of the third stage of pulmonary rehabilitation of patients with chronic bronchoobstructive pathology who have suffered from coronavirus pneumonia	ORIGINAL ARTICLE
Tatyana A. Novikova, Nataliia L. Shaporova, Tamara V. Rubanik, Alexandra A. Speranskaya	135
	REVIEW
Internal auditory canalessions: epidemiology, histology and differential diagnostics (literature review)	
Khassan Diab, Nikolai A. Daikhes, Olga A. Pashchinina, Olga S. Panina	141
	ORIGINAL ARTICLE
Evaluation of the efficacy and safety of an interleukin-17 inhibitor in hospitalized COVID-19 patients	
Zamira M. Merzhoeva, Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Natalia V. Trushenko, Galiya S. Nuralieva, Irina A. Mandel, Viliya V. Gaynitdinova, Sergey N. Avdeev	149
	ORIGINAL ARTICLE
Diagnosis, course and outcomes of tuberculosis comorbidity, opportunistic respiratory infections and COVID-19 in patients with late-stage HIV infection with immunodeficiency	
Anastasiia V. Mishina, Vladimir Yu. Mishin, Irina A. Vasilyeva, Ivan V. Shashenkov	153
	ORIGINAL ARTICLE
Efficacy and safety of combined therapy with thermal heliox and nitric oxide during noninvasive ventilation in patients with acute chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary hypertension	
Ludmila V. Shogenova	159
	REVIEW
Pulmonary fibrosis: New horizons and clinical solutions. II Expert Council "Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibroses. Real Practice"	
	165
	ORIGINAL ARTICLE
Features of the clinical picture and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis	
Olga A. Suvorova, Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Iuliia A. Levina, Zamira M. Merzhoeva, Sergey N. Avdeev	179
	ORIGINAL ARTICLE
The effect of nocturnal hypoxemia on metabolic disorders in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease	
Sergey L. Babak, Marina V. Gorbunova, Andrey G. Malyavin	187
	REVIEW
Acute bronchitis: updated clinical guidelines	
Sergey N. Avdeev, Andrey A. Zaytsev, Igor V. Leshchenko	192
	CASE REPORT
What is hidden under the mask of chronic suppurative otitis media? Clinical case	
Valerii M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova, Anna R. Mironova	200

Особенности третьего этапа пульмонологической реабилитации пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, перенесших коронавирусную пневмонию

Т.А. Новикова^{✉1}, Н.Л. Шапорова², Т.В. Рубаник¹, А.А. Сперанская²

¹СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. У пациентов с бронхообструктивной патологией (БП) коронавирусная инфекция может приводить к обострению основного заболевания или усиливать его тяжесть. Поэтому проведение исследований в отношении отдаленных последствий влияния коронавирусной инфекции на БП является актуальным и требует анализа эффективности различных методов пульмореабилитации.

Цель. Определить оптимальные подходы к медицинской легочной реабилитации у пациентов с хронической БП, перенесших пневмонию, ассоциированную с COVID-19.

Материалы и методы. Включены 34 пациента, перенесших коронавирусную пневмонию, среднего возраста $42 \pm 11,3$ года. Из них – 21 человек с бронхиальной астмой, 13 – с хронической обструктивной болезнью легких. Получили курс пульмореабилитации и составили основную группу (ОГ) 18 пациентов; остальные 16 пациентов, без пульмореабилитации, вошли в группу сравнения (ГС). Исследования (маркеры воспаления, показатели тромбоэмболических осложнений, гуморального иммунитета, функциональные показатели внешнего дыхания, компьютерная томография легких, международные опросники) выполнялись дважды: исходно и через 3 мес.

Результаты. У пациентов ОГ в отличие от ГС уменьшилось общее число лейкоцитов и лимфоцитов в 2,4 раза; нормализовалась скорость оседания эритроцитов, снизился С-реактивный белок на 24%. Показатели D-димера и фибриногена достигли пределов референсных значений. Иммуноглобулин А в ОГ увеличился в 1,83 раза ($p < 0,001$). У пациентов ОГ индекс одышки по mMRS уменьшился на 0,65 балла ($p < 0,001$), САТ-тест – в 1,28 ($p < 0,001$). Средний объем поражения легочной ткани в ОГ изменился с 43,5 ($\pm 10,1$) до 16% ($\pm 9,21$; $p < 0,001$), а в ГС – с 39,6 ($\pm 8,87$) до 37,8% ($\pm 7,24$). В ОГ показатели жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду увеличились в 1,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с ГС.

Заключение. Проведенный курс пульмореабилитации оказался эффективным: у пациентов отмечалась положительная динамика со стороны показателей анализов крови, гуморального иммунитета, функции внешнего дыхания, улучшилось качество жизни. Произошло более быстрое разрешение рентгенологических легочных изменений и уменьшились риски образования пневмофиброза.

Ключевые слова: коронавирусная пневмония, бронхообструктивные заболевания, пульмореабилитация

Для цитирования: Новикова Т.А., Шапорова Н.Л., Рубаник Т.В., Сперанская А.А. Особенности третьего этапа пульмонологической реабилитации пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, перенесших коронавирусную пневмонию. Consilium Medicum. 2025;27(3):135–140. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203073

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) спровоцировала тяжелую эпидемическую ситуацию во всем мире, которая связана не только с особенностями течения острой фазы заболевания, но и с его отдаленными последствиями [1]. У части больных независимо от тяжести COVID-19 отмечается продолжительное течение болезни (chronic COVID, long COVID, «пост-COVID-19-синдром»).

Известно, что у пациентов с бронхообструктивной патологией (БП) коронавирусы считаются одними из основных факторов, способных вызывать обострения заболевания [2–4]. Однако представленные в литературе данные в отношении отдаленного влияния перенесенной коронавирусной пневмонии (КП) на БП до сих пор являются противоречивыми [3, 5]. В то же время известно, что после перенесенной КП длительное время сохраняются одышка, кашель, слабость и повышенная утомляемость. Это обосновывает необходимость легочной реабилитации на III (амбулаторном) этапе как фактора, который способствует уменьшению частоты обострений и снижает риски прогрессирования хронической БП.

Цель исследования – определить оптимальные подходы к медицинской легочной реабилитации у больных с хронической БП, перенесших КП, на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния пациента.

В задачи включены:

- 1) оценка эффективности различных методов легочной реабилитации;
- 2) анализ сравнительной динамики состояния пациентов до и после проведенного курса пульмонологической реабилитации;
- 3) сравнение исходов КП у двух групп пациентов, получивших и не получивших курс пульмореабилитации.

Материалы и методы

В исследование включены 34 пациента (средний возраст – $42 \pm 11,3$ года) с хронической БП, которые перенесли двустороннюю пневмонию, ассоциированную с COVID-19. Из них 21 человек страдал бронхиальной астмой (БА) и 13 человек – хронической обструктивной болезнью легких. У большинства наблюдалось среднетяжелое и тяжелое

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Новикова Татьяна Андреевна – врач-пульмонолог СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1». E-mail: nov7at@yandex.ru; SPIN-код: 3796-0277

Шапорова Наталия Леонидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». SPIN-код: 3496-2880

[✉]Tatyana A. Novikova – pulmonologist, City Consultative and Diagnostic Centre №1. E-mail: nov7at@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9795-5713

Nataliia L. Shaporova – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-6457-5044

Features of the third stage of pulmonary rehabilitation of patients with chronic bronchoobstructive pathology who have suffered from coronavirus pneumonia

Tatyana A. Novikova^{✉1}, Nataliia L. Shaporova², Tamara V. Rubanik¹, Alexandra A. Speranskaya²

¹City Consultative and Diagnostic Centre №1, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. In patients with bronchoobstructive pathology (BP), coronavirus infection (CI) can lead to an exacerbation of the underlying disease or increase its severity. Therefore, conducting research in long-term cases of CI on BP is relevant and requires an analysis of the effectiveness of various methods of a pulmonary rehabilitation.

Aim. To determine optimal approaches to medical pulmonary rehabilitation in patients with chronic BP who suffered pneumonia associated with COVID-19.

Materials and methods. Thirty four patients who suffered coronavirus pneumonia were included. Of these, 21 people had bronchial asthma, 13 had COPD. 18 patients received a course of pulmonary rehabilitation and formed the main group (MG); the remaining 16 patients, without pulmonary rehabilitation, were included in the comparison group (CG). Investigations such as markers of inflammation; indicators of thromboembolic complications, humoral immunity; functional indicators of external respiration, CT-scan of the lungs, international questionnaires were performed twice: at baseline and after 3 months.

Results. In patients with MG, unlike CG, the total number of leukocytes and lymphocytes decreased by 2.4 times; ESR normalized, C-reactive protein decreased by 24%. D-dimer and fibrinogen levels came to the reference values. IgA in the main group increased by 1.83 times ($p < 0.001$). In patients with MG, the dyspnea index according to mMRS decreased by 0.65 points ($p < 0.001$), CAT-test – by 1.28 ($p < 0.001$). The average volume of lung tissue damage in the MG changed from 43.5% (± 10.1) to 16% (± 9.21) ($p < 0.001$), and in the CG changed from 39.6% (± 8.87) to 37.8% (± 7.24). In the main group, vital capacity and FEV1 increased by 1.5 times ($p < 0.001$) compared to the control group.

Conclusion. The course of pulmonary rehabilitation turned out to be effective: patients showed positive dynamics in terms of blood test parameters, humoral immunity, external respiration function, and their quality of life improved and the risk of developing pulmonary fibrosis has decreased.

Keywords: coronavirus pneumonia, bronchoobstructive diseases, pulmonary rehabilitation

For citation: Novikova TA, Shaporova NL, Rubanik TV, Speranskaya AA. Features of the third stage of pulmonary rehabilitation of patients with chronic bronchoobstructive pathology who have suffered from coronavirus pneumonia. *Consilium Medicum*. 2025;27(3):135–140.

DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203073

течение COVID-19-ассоциированной пневмонии, потребовавшее госпитализации, и лишь 20% пациентов имели легкое течение заболевания (рис. 1).

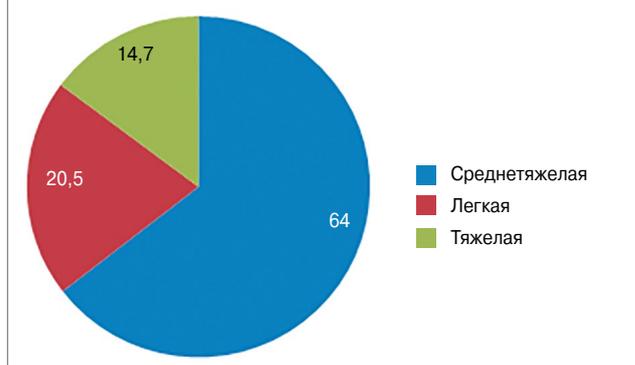
Объемы и методы терапии проведены в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Минздрава России [6].

Все пациенты перед началом исследования подписали добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных в ходе наблюдательного исследования результатов проводилась на персональном компьютере с помощью прикладных программ Excel 2019 (Microsoft, США). Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, m – средняя ошибка средней арифметической, или в виде n (%), где n – число пациентов с признаком в группе, % – их процентная доля в этой группе. С помощью сравнительной статистики определяли достоверность различий средних значений между 2 выборками согласно t -критерию Стьюдента, различия результатов t -теста считали достоверными при $p < 0,001$.

Для решения поставленной задачи применялось открытое сравнительное исследование в двух параллельных группах. Основная группа (ОГ) составила 18 (53%) человек, а группа сравнения (ГС) – 16 (47%) человек. Все пациенты ОГ получили курс пульмонологической реабилитации, которая включала: различные виды физиотерапевтического лечения (низкочастотная магнитотерапия, лазеротерапия,

Рис. 1. Степени тяжести пневмонии пациентов с хронической БП, перенесших КП (%).



индуктотермия, электрофорез), галоингаляции, небулайзерную терапию с бронхолитиками, муколитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами, лечебную физкультуру – ЛФК (рис. 2).

В исследование не включились пациенты с острой (ургентной) инфекционной или иной патологией, обострением хронических заболеваний, декомпенсированной хронической сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями.

Рубаник Тамара Всеволодовна – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отд-нием СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1»

Сперанская Александра Анатольевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отд-ниями ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». SPIN-код: 8245–2730

Tamara V. Rubanik – Cand. Sci. (Med.), City Consultative and Diagnostic Centre №1. ORCID: 0000-0001-8470-1346

Alexandra A. Speranskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-8322-4509

Рис. 2. Характеристика методов пульмореабилитации у пациентов ОГ.

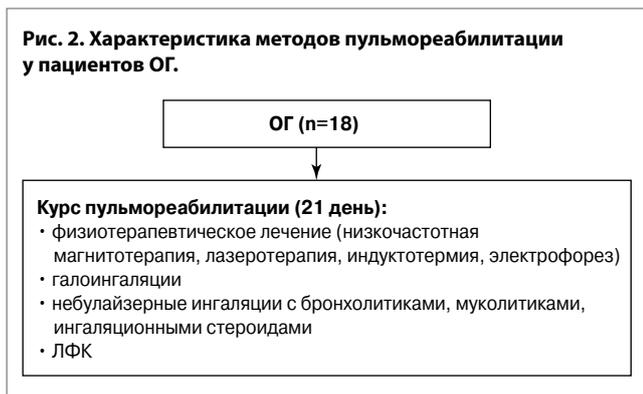


Рис. 3. Маршрут обследования пациентов.



Маршрут обследования пациентов представлен на рис. 3.

Хочется отметить, что пациенты обеих групп находились на базисной терапии, соответствующей тяжести основного бронхообструктивного заболевания, и не имели обострения или ухудшения течения хронической обструктивной болезни легких или БА.

Лабораторные маркеры воспаления (С-реактивный белок – СРБ, общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов – СОЭ), показатели тромбоэмболических осложнений (D-димер, фибриноген), гуморальный иммунитет, функциональные показатели внешнего дыхания, рентгенологические изменения легких (мультиспиральная компьютерная томография – МСКТ органов грудной клетки – ОГК) оценивались дважды (до и спустя 3 мес). Для оценки клинической картины заболевания применены модифицированные опросники: АСТ-тест (только у пациентов с БА), mMRS, САТ-тест (табл. 1).

Результаты

Исходно у 1/2 всех пациентов присутствовали лабораторные признаки воспаления: лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (среднее значение – 56,4±9,5%), ускорение СОЭ (среднее значение – 30,1±8,7 мм/ч).

Увеличен СРБ (среднее значение – 93,5±11,6 мг/мл).

Почти у 1/2 пациентов изменены маркеры тромбообразования: D-димер (среднее значение – 493±11,7 нг/мл) и фибриноген (среднее значение – 502,75±16,4 мг/дл).

В ходе исследования пациенты заполняли опросники – mMRS и САТ-тест. Исходно среднее значение mMRS у всех пациентов составило 2,3 балла, а САТ-тест – 23,1 балла. АСТ-тест заполнялся только пациентами с БА, среднее значение исходно равнялось 23 балла.

Таблица 1. Дизайн исследования

Обследования	ОГ (n=18)		ГС (n=16)	
	исходные	через 3 мес	исходные	через 3 мес
Клинический анализ крови	+	+	+	+
СРБ	+	+	+	+
D-димер	+	+	+	+
Фибриноген	+	+	+	+
Гуморальный иммунитет (IgA, IgM, IgG)	+	+	-	-
mMRS	+	+	+	+
САТ-тест	+	+	+	+
АСТ-тест (пациенты с БА)	+	+	+	+
МСКТ ОГК	+	+	+	+
Спирометрия с бронхолитической пробой	+	+	+	+

Примечание. «+» – выполнено; «-» – не выполнено.

Таблица 2. Поражение легочной ткани (исходные значения)

Поражение легочной ткани, %	Среднее значение, %	Число пациентов, n
КТ-1 (20–25)	16,6	8
КТ-2 (26–50)	35,6	18
КТ-3 (51–75)	57,4	5
КТ-4 (более 76%)	76	3

По данным спирометрии показатели функции внешнего дыхания находились в пределах нормы или оказались незначительно снижены: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в среднем составила 86±6,7%; форсированная ЖЕЛ – ФЖЕЛ 81±7,8%; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ – 76±6,8%.

В соответствии с повторным пересмотром выполненных во время болезни МСКТ ОГК произведена следующая оценка степени поражения легочной ткани (табл. 2).

Изучены отдельные КТ-паттерны пациентов: 16 пациентов имели ретикулярные изменения, 13 больных – консолидацию в виде ателектазов и гиповентиляционных нарушений и 5 пациентов – центрилобулярную эмфизему легких.

Указанные показатели примененных методов исследования (анализы крови, спирометрия, МСКТ ОГК, опросники) являлись сопоставимыми в обеих группах.

Результаты проведенного через 3 мес обследования больных ОГ показали достоверное уменьшение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов в 2,4 раза; нормализовался показатель СОЭ, СРБ уменьшился на 24%. Показатели D-димера и фибриногена после проведенной реабилитации достигли пределов референсных значений (табл. 3).

У пациентов ГС лабораторные показатели крови, характеризующие активность воспалительного процесса, также имели тенденцию к нормализации, но в меньшей степени, чем у пациентов ОГ: общее число лейкоцитов уменьшилось в 1,7 раза, но сохранился относительный лимфоцитоз, СРБ и D-димер оставались повышенными. Показатели фибриногена нормализовались. Обращало на себя внимание увеличение СОЭ по сравнению с первоначальными значениями на 8,6% (см. табл. 3).

Отдельно оценивались показатели гуморального иммунитета у пациентов ОГ. После проведенной пульмореабилитации имело место достоверное увеличение показателя иммуноглобулина (Ig)A в 1,83 раза (p<0,001); табл. 4.

Проведенное исследование показало, что более 1/2 пациентов отмечали одышку при небольшой физической нагрузке и связанную с ней низкую толерантность к физическим нагрузкам, слабость и быструю утомляемость.

Таблица 3. Динамика показателей лабораторных маркеров воспаления в периферической крови

Показатели крови	ОГ (n=18)		ГС (n=16)	
	исходные показатели	через 3 мес	исходные показатели	через 3 мес
Лейкоциты (реф. зн. 4–9), $\times 10^9$	16,72 \pm 3,6	6,9 \pm 1,4*	16,7 \pm 4,6	8,8 \pm 1,72*
Лимфоциты (реф. зн. 29–55), %	43,77 \pm 24,9	36,9 \pm 9,3	55,17 \pm 29,1	54,7 \pm 10,13
Моноциты (реф. зн. 4–12), %	22,4 \pm 20	13,91 \pm 2,59*	20,41 \pm 18,8	18,54 \pm 7,2*
Эозинофилы (реф. зн. 0–5), %	4,8 \pm 2,1	3,95 \pm 2,3	3,55 \pm 2,28	3,69 \pm 2
СОЭ (реф. зн. 2–15), мм/ч	19,16 \pm 9,1	12,4 \pm 8,3	26,62 \pm 14	30,6 \pm 10,7
СРБ (реф. зн. 0–5), мг/мл	69,2 \pm 93,9	17,1 \pm 41*	67,5 \pm 118	59,1 \pm 37,3*
D-димер (реф. зн. 0–250), нг/мл	463,5 \pm 342,6	218,5 \pm 243,8*	427 \pm 282,8	380 \pm 230*
Фибриноген (реф. зн. 135–340), мг/дл	593 \pm 280,3	218 \pm 133,9	396 \pm 277	315 \pm 139,1

Примечание. Здесь и далее в табл. 4, 5: реф. зн. – референсные значения; * $p < 0,001$.

Таблица 4. Динамика показателей гуморального иммунитета

Показатели	ОГ (n=18)	
	исходные	через 3 мес
IgA (реф. зн. 0,7–4)	1,3*	2,39*
IgM (реф. зн. 0,4–2,3)	0,86	0,89
IgG (реф. зн. 7–16)	10,7	11,03

Таблица 5. Динамика показателей опросников одышки mMRS и САТ-теста

Группа	Число пациентов, n	mMRS в баллах, до	mMRS в баллах, после	САТ-тест, до	САТ-тест, после
ОГ	18	2,51	1,86*	25,45	19,75*
ГС	16	2,28	2,12	23,2	24,57

У пациентов ОГ через 3 мес после проведенной пульмореабилитации отмечена положительная клиническая динамика: индекс одышки по опроснику mMRS достоверно уменьшился в 1,3 раза ($p < 0,001$), САТ-тест – в 1,28 раза ($p < 0,001$). В ГС индекс одышки не изменился, а оценочный САТ-тест даже ухудшился (табл. 5).

Среднее значение баллов по АСТ-тесту у пациентов с БА, перенесших КП, до начала реабилитации составило $23 \pm 4,5$ балла; что соответствовало частичному контролю над заболеванием. В ОГ через 3 мес после проведенной реабилитации среднее значение составило $24 \pm 5,2$ балла, а в ГС не изменилось.

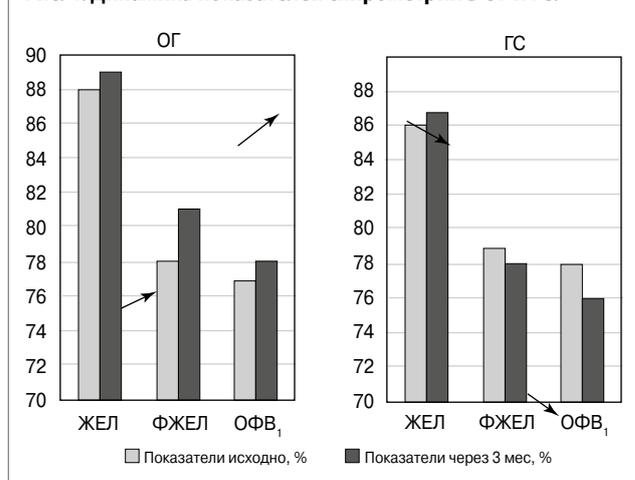
Анализ распространенности поражения легочной ткани у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких с постковидным синдромом, включенных в настоящее исследование, показал, что более 1/2 пациентов перенесли среднетяжелое течение пневмонии с поражением легочной ткани в среднем до $41,56\% \pm 9,1$ (КТ-2). Среднее значение поражения легких («матовое стекло») у пациентов ОГ до начала пульмореабилитации составило 43,5%, при этом у 27% пациентов имелись ретикулярные изменения, 11% пациентов – консолидация и центрилобулярная эмфизема легких. Пневмофиброзные изменения отсутствовали. Рентгенологическая динамика оказалась более выраженной у пациентов ОГ – средний объем поражения легочной ткани (в виде «матового стекла») уменьшился почти в 2 раза ($p < 0,001$); табл. 6.

У пациентов ГС исходно поражение легочной ткани («матовое стекло») имели $39,6 \pm 7,3\%$, из них у 1/2 пациентов имелись ретикулярные изменения, у 12,5% присутствовала консолидация. Эмфизема и пневмофиброзные очаги не зарегистрированы. Выполненная КТ ОГК через 3 мес от исходного обследования в ГС почти не выявила изменений со стороны «матового стекла». Ретикулярные изменения в легких сохранялись в прежнем количестве, консолидация зарегистрирована у 8% пациентов. Стоит отметить, что у

Таблица 6. Основные легочные КТ-паттерны в ОГ и ГС

Легочные паттерны по МСКТ ОГК	ОГ (n=18)		ГС (n=16)	
	исходные	через 3 мес	исходные	через 3 мес
Ретикулярные изменения, %	27	5	50	50
Консолидация (ателектазы, гиповентиляционные нарушения), %	11	11	12,5	8
Центрилобулярная эмфизема легких, %	11	11	0	0
Пневмофиброзные очаги, %	0	16	0	31

Рис. 4. Динамика показателей спирометрии в ОГ и ГС.

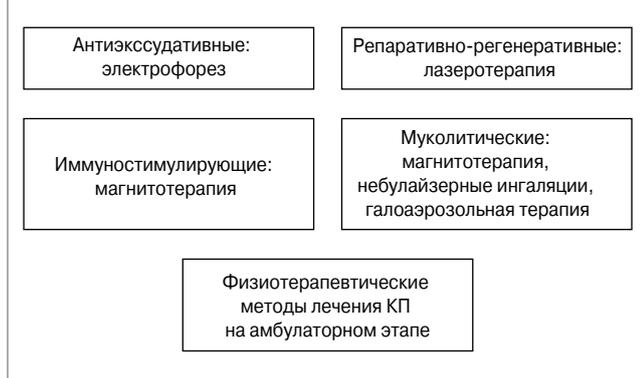


всех больных через 3 мес произошло формирование пневмофиброза, однако у пациентов ОГ его объем оказался в 2 раза меньше, чем у пациентов ГС (см. табл. 6).

Выполнение спирометрии в начале наблюдения выявило нормальные величины функциональных показателей внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1) у пациентов обеих групп наблюдения. Однако у пациентов ОГ отмечен прирост и показателей ЖЕЛ и ОФВ1, по сравнению с первоначальными цифрами в 1,5 раза ($p < 0,001$), в то время как у пациентов ГС показатели ЖЕЛ почти не изменились, а бронхиальная проходимость ухудшилась в 1,2 раза (рис. 4).

Обсуждение

Известно, что физиотерапия (ФТ) является одним из важнейших методов комплексной пульмореабилитации. В современных обзорах и некоторых научных исследованиях широко представлен опыт применения физических методов в пульмонологии, в частности при хронических

Рис. 5. Основные методы ФТ, используемые при патологии органов дыхания.

обструктивных заболеваний легких [7]. Основные методы ФТ, используемые при патологии органов дыхания, представлены на рис. 5.

Физиотерапевтические методы при пневмонии обладают разнонаправленными терапевтическими эффектами, включая противовоспалительный, антибактериальный, бронхолитический, муколитический, иммуностимулирующий, ионокорректирующий [8]. ФТ на ОГК улучшает клиренс секрета, оптимизирует оксигенацию легких, повышает их податливость и предотвращает дальнейшие респираторные осложнения [9, 10]. Респираторная реабилитация при пневмонии не только повышает толерантность к физической нагрузке, выносливость пациентов, но и улучшает эффективность медикаментозной терапии [11]. Восстановительное лечение при пневмониях направлено на восстановление функции внешнего дыхания, бронхиальной проводимости, нормализацию экскурсии грудной клетки, устранение диссоциации между альвеолярной вентиляцией и легочной перфузией [12]. Также показано, что применение методов ФТ способствует улучшению вентиляции легких, отхождению мокроты, предотвращает возникновение ателектазов, плевральных спаек, улучшает крово- и лимфообращение [13]. Раннее назначение комплексного физиолечения (воздействие электрическим полем ультравысокой частоты на очаг воспаления, магнитотерапия, электрофорез с полиминеральными салфетками на основе природной йодобромной воды) позволяет улучшить состояние пациентов с острой бактериально-деструктивной пневмонией на 3–4-е сутки благодаря мобилизации энергетических ресурсов биологических тканей, активации обменных процессов и иммунной системы организма [14]. ФТ пульсирующим низкочастотным электростатическим полем при комплексном лечении пневмонии достоверно уменьшает сроки нормализации клинических, рентгенологических и лабораторных показателей воспаления, улучшает вентиляционную функцию легких и центральную гемодинамику [15]. Включение ФТ в комплексное лечение пневмоний ускоряет сроки регресса клинической симптоматики, уменьшает медикаментозную нагрузку [16]. Эффективность применения ФТ при вирусных пневмониях активно изучается на примере пневмоний, индуцированных COVID-19. В медицинской реабилитации пациентов, перенесших поражение легких, ассоциированное с COVID-19, широко используются физиотерапевтические методы, оказывающие противовоспалительное (электрофорез противовоспалительными препаратами), антипролиферативное (индуктотермия), репаративно-регенеративное (лазеротерапия), бронхолитическое (магнитотерапия) действия [17]. Есть исследование о положительных результатах применения низкоинтенсивного лазерного излучения в виде улучшения дренажной функции, уменьшения дыхательной недостаточности, снижения явлений интоксикации, улучшения общего самочувствия [12].

Заключение

После пульмореабилитации у пациентов увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, объективно улучшилось качество жизни, что подтвердили результаты международных опросников ACT, SAT-тест и mMRS. В результате проведенного курса реабилитационной терапии у пациентов достоверно отмечалась положительная динамика со стороны показателей анализа крови: уменьшились признаки системного воспалительного ответа, усилилась иммунная защита, уменьшились риски тромбообразования. Улучшились легочные функциональные показатели после ингаляционной небулайзерной, физио- и галотерапии у пациентов с хронической БП, перенесших COVID-19-пневмонию.

Применение методов ФТ и методик ЛФК в комплексном лечении внебольничной пневмонии оказало влияние на развитие пневмофиброза и способствовало более быстрому разрешению остаточных рентгенологических изменений в легких, связанных с поражением COVID-19.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» (протокол №292 от 21.10.2024). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (protocol 292 dated 21.10.2024). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

Литература/References

1. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020). М., 2020. Режим доступа: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf. Ссылка активна на 25.07.2022 [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Version 2 (31.07.2020). Moscow, 2020. Available: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf. Accessed: 25.07.2022 (in Russian)].
2. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):132-8. DOI:10.1016/j.jaci.2004.09.025

3. Oliver BG, Robinson P, Peters M, Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur Respir J*. 2014;44(6):1666-81. DOI:10.1183/09031936.00047714
4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775
5. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):129. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00031-X
6. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. Варианты развития острого системного воспаления. *Цитокины и воспаление*. 2008;7(2):9 [Gusev EYu, Yurchenko LN, Chereshev VA. Variantsy razvitiia ostrogo sistemnogo vospaleniia. *Tsitokiny i vospaleniie*. 2008;7(2):9 (in Russian)].
7. Галимзянова А.Ш., Шарафеева Е.Е., Комина А.Н. Основные принципы физиотерапии. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2013;2:58-61 [Galimzianova ASH, Sharafieva EE, Komina AN. Osnovnye printsipy fizioterapii. *Pediatricheskii vestnik luzhnogo Urala*. 2013;2:58-61 (in Russian)].
8. Оленская Т.Л., Николаева А.Г., Соболева Л.В. Реабилитация в пульмонологии: учебно-методическое пособие. Витебск: ВГМУ, 2016 [Olenskaya TL, Nikolaeva AG, Soboleva LV. Reabilitatsiia v pul'monologii: uchebno-metodicheskoe posobie. Vitebsk: VGMU, 2016 (in Russian)].
9. Theilacker C, Sprenger R, Leverkus F, et al. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253118. DOI:10.1371/journal.pone.0253118
10. Newstead CJ, Seaton JA, Johnston CL. Australian critical care nursing professionals' attitudes towards the use of traditional "chest physiotherapy" techniques. *Hong Kong Physiother J*. 2017;36:33-48. DOI:10.1016/j.hkphys.2016.08.001
11. Бодрова Р.А., Кирьянова В.Р., Цыкунов М.Б., и др. Возможности физической реабилитации при пневмонии. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):31-9 [Bodrova RA, Kiryanova VR, Tsykunov MB, et al. Abilities of physical rehabilitation in pneumonia. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;97(3):31-9 (in Russian)]. DOI:10.38025/2078-1962-2020-97-3-31-39
12. Москвин С.В., Асхадулин Е.В., Кондратьева М.С. Опыт применения лазерной терапии в реабилитации больных COVID-19. *Журнал новых медицинских технологий, электронное издание*. 2020;14(4):60-3 [Moskvin SV, Askhadulin EV, Kondratieva MS. Experience of low-level laser therapy application in rehabilitation of patients with COVID-19. *Journal of New Medical Technologies, E-edition*. 2020;14(4):60-3 (in Russian)]. DOI:10.24411/2075-4094-2020-16697
13. Григус И.М., Миролюк Л.В. Особенности проведения физической реабилитации у больных очаговой пневмонией. *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта*. 2011;4:25-9 [Grigus IM, Mironiuk LV. Osobennosti provedeniia fizicheskoi reabilitatsii u bolnykh ochagovoi pnevmoniei. *Pedagogika, psikhologija i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniia i sporta*. 2011;4:25-9 (in Russian)].
14. Ереджибокова М.Ю., Шадрин Э.М., Барова Н.К., и др. Комплекс физиотерапевтического лечения детей с острой бактериально-деструктивной пневмонией. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2018;17(1):37-9 [Eredjibokova MYu, Shadrina EM, Barova NK, et al. Complex physiotherapy in children with acute bacterial necrotizing pneumonia. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2018;17(1):37-9 (in Russian)]. DOI:10.18821/1681-3456-2018-17-1-37-39
15. Куликов А.Г., Ярустовская О.В., Кузовлева Е.В., и др. Применение низкочастотного электро-статического поля в клинической практике. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(3):195-209 [Kulikov AG, Yarustovskaya OV, Kuzovleva EV, et al. Application of low-frequency electrostatic field in clinical practice. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2019;18(3):195-209 (in Russian)]. DOI:10.17816/1681-3456-2019-18-3-195-209
16. Ганиев А.Г., Батиров А.Р., Зайнобитдинова С.Н., Урумбаева З.О. Физиотерапевтические методы лечения внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста. *Биология и интегративная медицина*. 2018;9:186-96 [Ganiev AG, Batirov AR, Zaynobitdinova SN, Urumbayeva ZO. Fizioterapevticheskie metody lecheniia vnebolnichnoi pnevmonii u detei doshkolnogo vozrasta. *Biologija i integrativnaia meditsina*. 2018;9:186-96 (in Russian)].
17. Петрова М.С., Хан М.А. Медицинская реабилитация детей, перенесших новую корона-вирусную инфекцию COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(4):4-12 [Petrova MS, Khan MA. Medical Rehabilitation of Children after a New Coronavirus Infection COVID-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;20(4):4-12 (in Russian)]. DOI:10.38025/2078-1962-2021-20-4-4-12

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 27.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Патология внутреннего слухового прохода: эпидемиология, гистология и дифференциальная диагностика новообразований

Х.М. Диаб^{1,2}, Н.А. Дайхес^{1,2}, О.А. Пашчина¹, О.С. Панина^{✉1}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен анализ литературы, посвященной патологии внутреннего слухового прохода (ВСП); приведены данные эпидемиологии, гистологическая характеристика, МР- и КТ-паттерны, характерные для различного типа образований. Все патологии ВСП условно дифференцированы на 2 большие группы: 1) патологии, исходящие непосредственно из структур ВСП; 2) прочие патологии, разрушающие ВСП извне (пирамиды височной кости, средней и задней черепной ямок). Отдельное внимание уделено вестибулярной шванноме, холестеатоме, менингиоме, параганглиоме, остеоме, липохористоме – образованиям ВСП, выявленным в клиническом опыте отдела заболеваний уха и основания черепа ФГБУ «НКЦ оториноларингологии»; хирургическая тактика и результаты лечения будут приведены в отдельном клиническом исследовании.

Ключевые слова: внутренний слуховой проход, вестибулярная шваннома, холестеатома пирамиды, менингиома, липохористоме, остеома
Для цитирования: Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Пашчина О.А., Панина О.С. Патология внутреннего слухового прохода: эпидемиология, гистология и дифференциальная диагностика новообразований. *Consilium Medicum*. 2025;27(3):141–148. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203056

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Internal auditory canals lesions: epidemiology, histology and differential diagnostics (literature review)

Khassan Diab^{1,2}, Nikolai A. Daikhes^{1,2}, Olga A. Pashchinina¹, Olga S. Panina^{✉1}

¹National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Moscow, Russia;

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

Abstract

This article analyzes the literature related to the internal auditory canal (IAC) pathology. The data of epidemiology, histological characteristics, MR and CT scans patterns in diagnosing are presented. All pathology of the IAC is divided into 2 large groups: 1) pathology arising from the structures of the IAC; 2) other pathology arising from the surrounding structures of the IAC (middle ear, middle or posterior cranial fosses). Special attention is paid to vestibular schwannoma, cholesteatoma, meningioma, paraganglioma, osteoma, lipochoristoma – IAC lesions identified in the clinical experience of the Otolaryngology and Skull Base Pathology Department of the Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; the surgical management and the results treatment will be presented in a separate clinical study.

Keywords: internal auditory canal, vestibular schwannoma, petrous pyramid cholesteatoma, meningioma, lipochoristoma, osteoma

For citation: Diab Kh, Daikhes NA, Pashchinina OA, Panina OS. Internal auditory canals lesions: epidemiology, histology and differential diagnostics (literature review). *Consilium Medicum*. 2025;27(3):141–148. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203056

Введение

По данным мировой статистики 85% случаев поражения внутреннего слухового прохода (ВСП) и мостомозжечкового угла (ММУ) составляют вестибулярные шванномы (ВШ), остальные поражения ВСП разнородны. В практике отоларинголога поражения ВСП чаще всего встречаются при таких процессах, как холестеатома пирамиды височной кости (ПВК), параганглиома, невринома лицевого нерва (ЛН),

перелом латерального основания черепа. Имеются также редкие описания менингиом, гемангиом, остеом, лимфом, липохористом ВСП и пр. [1]. Данные по диагностике и эпидемиологии патологии ВСП представлены в литературе в виде разрозненных сведений по отдельным разновидностям патологических процессов, часто в виде клинических случаев. В данной статье приведена сводная таблица основных новообразований ВСП (табл. 1); проведен анализ ли-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Панина Ольга Сергеевна** – врач-оториноларинголог, мл. науч. сотр. научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: dr.panina@gmail.com

Диаб Хассан Мохаммад Али – д-р мед. наук, зам. дир. ФГБУ НМИЦО по международным отношениям, проф. каф. оториноларингологии постдипломного образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Дайхес Николай Аркадьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НМИЦО, зав. каф. оториноларингологии постдипломного образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Пашчина Ольга Александровна – канд. мед. наук, зав. отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО

✉ **Olga S. Panina** – otorhinolaryngologist, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: dr.panina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5177-4255

Khassan Diab – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0001-5337-3239

Nikolai A. Daikhes – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0001-5636-5082

Olga A. Pashchinina – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Otorhinolaryngology. ORCID: 0000-0002-3608-2744

тературы по эпидемиологии, гистологической характеристике и ключевым паттернам КТ- и МРТ-патологий ВСП (табл. 2), встретившихся нам в клинической практике в ФГБУ НМИЦО. Методы и результаты лечения данных пациентов будут оформлены в самостоятельное исследование и приведены в отдельных публикациях.

Вестибулярная шваннома

ВШ – медленно растущая доброкачественная опухоль ВСП и ММУ, исходящая из VIII пары черепно-мозговых нервов (ЧМН). ВШ составляют примерно 6–8% интракраниальных опухолей у взрослых, это наиболее распространенные опухоли ММУ – с частотой от 60 до 95%, по данным разных авторов [2–5]. Термины ВШ и «акустическая невринома» – синонимы, они характеризуют доброкачественные опухоли, которые состоят из шванновских клеток [6]. Эти опухоли в большинстве случаев исходят из вестибулярной, а не кохлеарной порции VIII пары ЧМН и могут возникать из любой точки на всем его протяжении. T. Khrais и соавт. установили, что наиболее частые источники ВШ – оболочка нижнего вестибулярного нерва, реже – верхнего вестибулярного нерва [7, 8].

Выделяют 2 типа ВШ: спорадические (односторонние) и семейные (мультицентрические). Спорадическая форма ВШ встречается в 95% случаев и обычно наблюдается у взрослых. Мультицентрический двусторонний характер роста имеют 5% опухолей, чаще всего это проявление наследственного заболевания – нейрофиброматоза II типа (НФ 2); встречаются в молодом и детском возрасте. НФ 2 – генетическое наследуемое аутосомно-доминантное заболевание, дополнительно характеризующееся множественными периферическими опухолями, включая плексиформные кожные шванномы, менингиомы, глиомы (астроцитомы, эпендимомы), параганглиомы. ВШ при НФ 2 могут также захватывать нервные волокна ЛН.

Ранее сообщалось, что заболеваемость ВШ составляет ~1 случай на 100 тыс. человек в год [9, 10]. Однако по данным систематического анализа от 2021 г. международные показатели заболеваемости (Дания, Нидерланды, Тайвань и США) спорадической ВШ превышают обычно указываемое число до 5 раз среди всех возрастов и до 20 раз среди возрастных групп с самым высоким уровнем риска [10, 11]. Благодаря постепенному усовершенствованию методов нейровизуализации, позволяющих устанавливать диагноз на ранних стадиях заболевания, выявляемость растет [12, 13]. При анализе размеров опухолей, по данным национальной популяционной выборки в Дании, в течение 30 лет размер выявляемых опухолей уменьшился с ~3 см в 1970-х гг. до ~1 см в середине 2000-х гг. [14]. Кроме того, в 1970-х гг. практически не диагностировались интракраниальные шванномы, а к середине 2000-х гг. 33% всех обнаруженных опухолей были ограничены ВСП [14]. Это говорит о том, что сообщаемая заболеваемость ВШ зависит от повышающейся чувствительности методов визуализации и увеличения показаний для использования исследований магнитно-резонансной томографии (МРТ).

ВШ поражают социально активных людей в трудоспособном возрасте, часто имеется длительный бессимптомный период. Согласно обзору S. Stangerup и соавт., процент опухолей, демонстрирующих прогрессирующий рост после установки диагноза, составляет от 30 до 90% [14]. M. Sethi и соавт. сообщают, что вероятность роста экстракраниальных опухолей – 30%, интракраниальных – 15% в течение одного года наблюдения [15, 16]. Формального консенсуса в понимании скорости роста в настоящий момент не существует, однако большинство авторов определяют среднюю скорость роста от 1 до 2 мм в год, а высокую – 4 мм или более в год [10]. Симптоматика возникает вследствие растяжения и сдавления соседних ЧМН, деформации ствола мозга и прилежащего мозжечка.

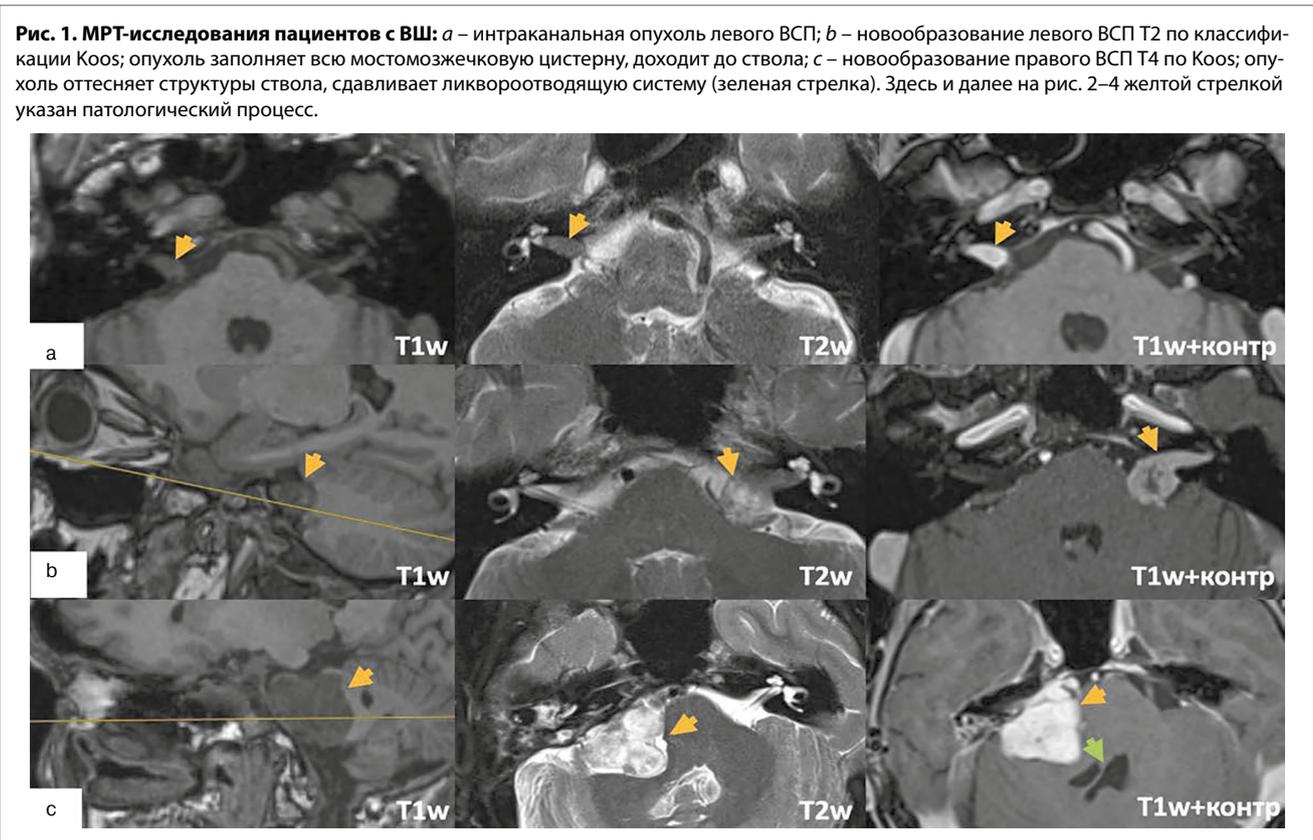
Таблица 1. Патология внутреннего слухового прохода либо с распространением в него в зависимости от источника роста и степени злокачественности

Источник патологического процесса	Тип новообразования	
Периферическая нервная система	Шваннома	I степень злокачественности по ВОЗ: • вестибулярного нерва • кохлеарного нерва • лицевого нерва
	Злокачественная опухоль периферических нервов: II–IV степени злокачественности по ВОЗ	
Автономная нервная система	Парагангиома	I степень злокачественности по ВОЗ: • тимпаномастоидальная • югулотимпанальная • вагальная
Менингеальные оболочки	Менингиома	I степень злокачественности по ВОЗ (94,5%): • менинготелиоматозные • фибробластические • переходные • псаммоматозные
		II степень злокачественности по ВОЗ (4,7%): • атипичная • хордоидная • чистоклеточная III степень злокачественности по ВОЗ (0,8%): • анапластическая • папиллярная • рабдоидная
	Арахноидальная киста	
Костная ткань	Остеома (доброкачественная) Экзостоз (доброкачественная) Фиброзная дисплазия (доброкачественная, озлокачествление возможно при синдроме Макквина–Олбрайта), болезнь Педжета Остеобластома, остеосаркома: I–III степень злокачественности по ВОЗ Гигантоклеточная опухоль кости Хондробластома, хондросаркома: I–III степень злокачественности по ВОЗ Хордома (умеренная) Опухоль эндолимфатического мешка (умеренная)	
Гематопозитическая система	Лимфомы (злокачественные) Гистiocитоз (от умеренного до злокачественного)	
Хориоидное сплетение IV желудочка	Хороидная папиллома: I (85%) – II (15%) степень злокачественности по ВОЗ Карцинома хороидного сплетения: III степень злокачественности по ВОЗ	
Опухолоподобные дизонтогенетические кисты	Эпидермоидная киста / холестеатома (доброкачественная) Дермоидная киста (доброкачественная)	
Зародышевая ткань	Эмбриональная карцинома (умеренная) Опухоль желточного мешка (умеренная) Хориокарцинома (умеренная) Тератомы (умеренная)	
Метастатические поражения	Первичный очаг: • карцинома • саркома • меланома • лимфома	

Диагностика ВШ складывается из анализа клинико-анамнестических (снижение слуха, шум в ухе, вестибулярные нарушения, дисфункция мимической мускулатуры лица, снижение чувствительности лица, головные боли и пр.), аудиологических данных и результатов компьютерной томографии (КТ) и МРТ (рис. 1). КТ головного мозга – метод, не специфичный для данной патологии, однако позволяет предоперационно оценить особенности анатомии височных костей. При больших новообразованиях наиболее характерный КТ-признак – конусообразное расширение ВСП с одной стороны.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика патологии ВСП по данным КТ височных костей и МРТ ММУ

Вид ВСП	По отношению к просвету ВСП	КТ височных костей	МРТ T1-взвешенный	МРТ T2-взвешенный	МРТ с внутривенным контрастом	МРТ с жироподавлением	МРТ Non-EPI DWI
Шваннома	Изнутри	Конусообразное расширение ВСП	Изоинтенсивна	Гиперинтенсивна	Накапливает контраст	Нет эффекта	Нет эффекта
Холестеатома	Извне	Деструкция ВСП и других структур височной кости	Гипоинтенсивна	Гиперинтенсивна	Не накапливает контраста	Нет эффекта	Ограничение диффузии
Менингиома	Изнутри	Гиперостозы, расширение ВСП, кальцинаты в структуре опухоли	Изоинтенсивна	Изо- или незначительно гиперинтенсивна	Накапливает контраст	Нет эффекта	Нет эффекта
Параганглиома	Извне	Деструкция стенок ВСП, яремного отверстия и других структур височной кости; симптом «соли и перца»	Изоинтенсивна	Неоднородна – изоинтенсивна с гипер- и гипоинтенсивными включениями – симптом «соли и перца»	Накапливает контраст	Нет эффекта	Нет эффекта
Остеома	Изнутри	Образование костной плотности, солидное или дольчатое	Гипоинтенсивна	Гипоинтенсивна	Не накапливает контраст (возможно накопление контраста по периферии)	Нет эффекта	Нет эффекта
Липохористома	Изнутри	–	Гиперинтенсивна	Изо-, гипо-, гиперинтенсивна	–	Потеря сигнала	Нет эффекта
Арахноидальная киста	–	–	Изоинтенсивна	Гиперинтенсивна	–	Нет эффекта	Нет эффекта



МРТ (не менее 1,5 T) – метод выбора для выявления ВШ, при этом T1-взвешенные изображения (тонкосрезовые спин-эхо или турбо-спин-эхо) с контрастным усилением считаются «золотым стандартом» как при установке диагноза, так и в периоде наблюдения [17, 18]. Протокол МРТ должен включать стандартные T1- и T2-взвешенные последовательности, диффузионно-взвешенные изображения (DWI) и режимы с жироподавлением. Режим non-EPI DWI полезен для дифференциации ВШ от арахноидальных или эпидуральных кист. По крайней мере одна T2-взвешенная последовательность обязательна, чтобы исключить возможную патологию ствола мозга, имитирующую сим-

птомы ВШ (глиомы, рассеянный склероз) [18]. Аксиальная субмиллиметровая высокоинтенсивная T2-взвешенная последовательность наиболее важна для оценки нервов ВСП [визуализируются как линейные гипоинтенсивные структуры, окруженные гиперинтенсивной спинномозговой жидкостью в цистернах (FIESTA, CISS или DRIVE)]. При размерах новообразования менее 5 мм визуальные изменения структур ВСП по данным стандартного МРТ (T1, T2, Flair) чаще отсутствуют [19, 20]. Ранее сообщалось, что около 1/2 интраканальных ВШ локализуется в центральных отделах ВСП [21]. Однако, по последним данным N. Коен и соавт., имеется латеральное преобладание

ВШ < 5 мм (61% – в области дна ВСП, 34% – в средней трети, только 5% – в области внутреннего отверстия ВСП) [22]. При экстра-интракраниальных опухолях на МРТ ММУ определяется симптом «рожка мороженого»: расширенный ВСП и шар в области мостомозжечковой цистерны (ММЦ). Характеристика в T1-, T2-режимах может варьировать в зависимости от наличия кистозного компонента. При введении контрастного препарата характерно его накопление в структуре опухоли.

Для понимания общей клинической картины при ВШ важна оценка местоположения и размеров опухоли, компрессии структур ствола мозга, сосудисто-нервных структур области и ликвороотводящей системы. Для классификации ВШ в настоящее время чаще всего используются классификации по А. Samii и по Koos, которые объединяют характерную МР-картинку и клиническую симптоматику.

Холестеатома ПВК и эпидермоидные кисты ММУ

Холестеатома, или эпидермальна киста, – это доброкачественное образование, развивающееся из эктодермы. Бесконтрольный рост холестеатомы происходит в результате десквамации эпидермальных клеток внутри кисты с образованием перламутровых, блестящих детритов, а также секреции холестерина и кератина в кисту [23–26]. Все холестеатомы различают по происхождению (врожденные, приобретенные, ятрогенные) и локализации. Врожденная холестеатома, или эпидермальна киста, может развиваться на разных стадиях эмбрионального развития. Первый термин чаще используется отоларингологами, второй – нейрохирургами, при этом обозначая одно понятие и один патологический процесс по своей гистологии. Развитие отклонений возможно начиная со стадии ранней гастролы, когда происходит дифференцировка клеток эктодермы, и далее – в ходе группировки эктодермальных клеток в эпидермальную и нервную ткани. В этот же период эмбриогенеза (3–5 нед внутриутробного развития) формируются также слуховые и зрительные пузырьки, что определяет наиболее частое развитие интракраниальных эпидермоидов в ММУ, ПВК и в параселлярной области [23, 24]. Предполагается, что кисты, расположенные в пределах IV желудочка, возникают в результате смещения эктодермальных клеток до закрытия нервной трубки, а кисты, расположенные эпидурально или в ПВК, в среднем ухе образуются после закрытия нервной трубки из-за персистенции фетальных эктодермальных клеток [23]. Почти 1/2 холестеатом возникает в ММУ, это третьи по частоте опухоли головного мозга в этой локализации после шванном и менингиом: составляют 5–7% опухолей в этой области [23–25, 27–29].

Частота встречаемости холестеатомы ПВК: 3 на 100 тыс. детей; 9,2 на 100 тыс. взрослых (при этом в 1,4 раза чаще у мужчин) [26, 30]. При врожденной холестеатоме ПВК барабанная перепонка остается интактной, и эпизоды оторей, характерные для хронического гнойного среднего отита (ХГСО), отсутствуют. Частота встречаемости врожденного характера процесса составляет 0,12 на 100 тыс. человек, но реальные цифры выше, если учитывать тот факт, что возможно формирование вторичных перфораций барабанной перепонки [31]. Врожденный процесс имеет тенденции к большей степени деструкции, что связано с длительным бессимптомным течением и начальной манифестацией у людей молодого возраста с грубыми клиническими симптомами (дисфункции ЛН, глухоты, формирования экстра-интракраниальных абсцессов, синус-тромбоза, менингита, сепсиса), в отличие от пациентов с ХГСО, страдающих периодическими оторейми и находящихся под амбулаторным наблюдением ЛОР-врачей по месту жительства [32–34].

Приобретенная холестеатома развивается вследствие инвазии эпидермиса в результате ретракции или перфорации барабанной перепонки на фоне ХГСО. Распространен-

ность ХГСО чрезвычайно высока и варьирует в диапазоне 8,4–40,0 случая на 1 тыс. человек. Во всем мире от 1,5 до 4,0% населения страдают от данного заболевания; в структуре ЛОР-заболеваний доля ХГСО достигает 15–23%, а по данным разных авторов, частота развития холестеатомы вследствие ХГСО составляет от 19 до 63% [30, 31, 35].

Ведущие методы исследования для установки диагноза – КТ височных костей и МРТ головного мозга. По КТ-исследованиям оценивается локализация процесса в структуре височной кости и латерального основания черепа, определяется хирургическая тактика. На данных КТ основаны наиболее актуальные современные классификации холестеатомы ПВК М. Sanna и D. Moffat и соав. [33, 36]. Холестеатома ПВК имеет тенденцию к агрессивному разрушению костных структур, может одновременно поражать несколько отделов височной кости и распространяться по супра-/инфралабиринтному ячеистому тракту к внутренней сонной артерии, верхушке пирамиды, клиновидной пазухе, в исключительно редких случаях – носоглотке; сзади к задней черепной ямке (ЗЧЯ) и сигмовидному синусу; медиально может доходить до основания ВСП и ската; вниз до яремного отверстия, канала подъязычного нерва, мышелка затылочной кости [37]. Изолированное развитие холестеатомы в ВСП встречается редко, а разрушение стенок ВСП не указывается в классификациях, между тем несет в себе ключевое понимание о типе необходимого доступа, достаточного для санации и определения методики закрытия послеоперационной полости. Для более детальной оценки вовлеченных в патологический процесс анатомических структур, в том числе ВСП, разработана оценочная шкала CLIF (APO) [38].

Исследования МРТ производятся в стандартных режимах (T1 – гипоинтенсивный сигнал, T2 – гиперинтенсивный), они дополняют КТ в ходе дифференциальной диагностики. Большое значение имеет non-EPI (B1000) DWI – последовательность, высокоспецифичная для холестеатомы, играет большую роль в определении рецидивов, особенно при закрытых техниках (облитерация послеоперационной полости и закрытие наружного слухового прохода *cul-de-sac*); рис. 2. В случае протяженного контакта холестеатомы с магистральными сосудами и возможной необходимости перекрытия просвета сигмовидного синуса необходимо проведение МРТ с внутривенным контрастированием либо в режимах МРА (ToF, PC, 4D), чтобы оценить достаточность внешнего оттока по контрлатеральной стороне [21].

Одни из первых симптомов, характерных для холестеатомы ПВК с разрушением ВСП, – снижение слуха и функции мимической мускулатуры на стороне поражения. Холестеатома сдавливает прилежащие ЧМН, вызывая локальную демиелинизацию. При распространении процесса во внутреннее ухо часто развивается глухота.

Менингиомы

Менингиомы представляют собой инкапсулированные, медленно растущие доброкачественные опухоли с тенденцией к инвазии твердой мозговой оболочки и прилежащей кости. Возникают из ворсинок паутинной оболочки, которые располагаются вдоль венозных сосудистых структур (сигмовидного синуса, верхнего и нижнего каменных синусов, синусного стока и яремного отверстия) [39]. Интраканальные менингиомы встречаются крайне редко и возникают из арахноидальных грануляций, расположенных вдоль дуральной выстилки отверстий ВСП. По данным литературы, интраканальные менингиомы чаще встречаются у женщин средней возрастной группы, чем у мужчин (отношение 1:1,6) [40].

F. Castellano и соавт. классифицировали менингиомы ЗЧЯ в зависимости от места их отхождения от твердой мозговой оболочки на 5 групп: поверхности мозжечка; тенториума; задней поверхности височной кости; ската; большого затылочного отверстия [41]. M. Desgeorges дополнительно под-

Рис. 2. Исследования пациентов с холестеатомой ПВК, разрушающей ВСП: а – врожденная супралабиринтная холестеатома, локализуемая в области дна ВСП; б – рецидив врожденной холестеатомы ПВК в области ВСП.

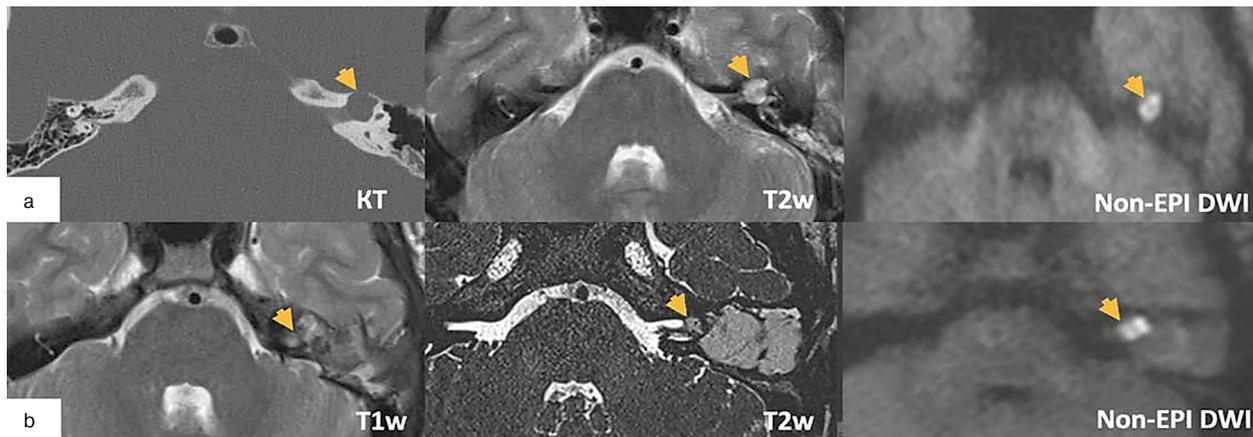
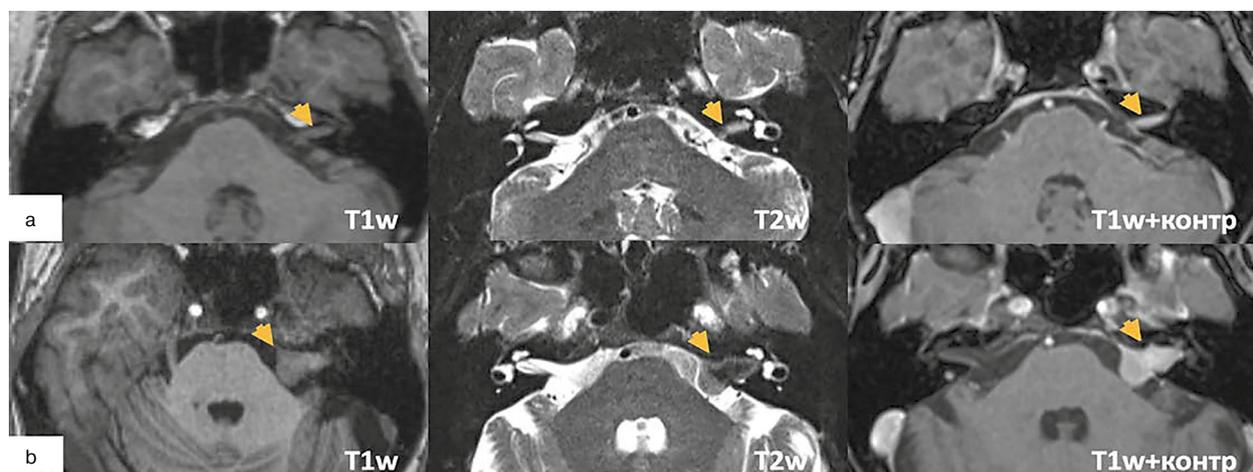


Рис. 3. Исследования пациентов с менингиомой ВСП: а – интраканальная менингиома; б – интраканальная менингиома с распространением в ММЦ. У пациента в анамнезе стереотаксическое лечение на аппарате «Гамма-нож». На T2W МР-последовательностях видно неоднородное строение опухоли в центральных отделах, гипоинтенсивный сигнал.



разделил менингиомы задней поверхности височной кости в зависимости от отношения к плоскости ВСП:

- 1) расположенные спереди от ВСП;
- 2) в области ВСП;
- 3) опухоли, расположенные позади от ВСП [42].

А. Вассиу и соавт. предложили классификацию менингиом на основании характера вовлечения ВСП и лабиринта:

- 1) интраканальные;
- 2) интраканальные с распространением в ММЦ;
- 3) интраканальные с прорастанием в окружающую кость;
- 4) интраканальные с распространением в ММЦ и инвазией в окружающую кость [43].

Менингиома обычно по мере своего роста сдавливает прилежащие нервы и сосуды, а не разрушает их структуру [39]. Эта особенность менингиом позволяет им протекать бессимптомно в ММЦ по мере увеличения в размерах. Однако при интраканальном характере процесса опухоль имеет тенденцию к раннему развитию симптомов из-за двух факторов:

- 1) ограниченного пространства, доступного для ее роста;
- 2) склонности к инвазии в костный лабиринт внутреннего уха [44].

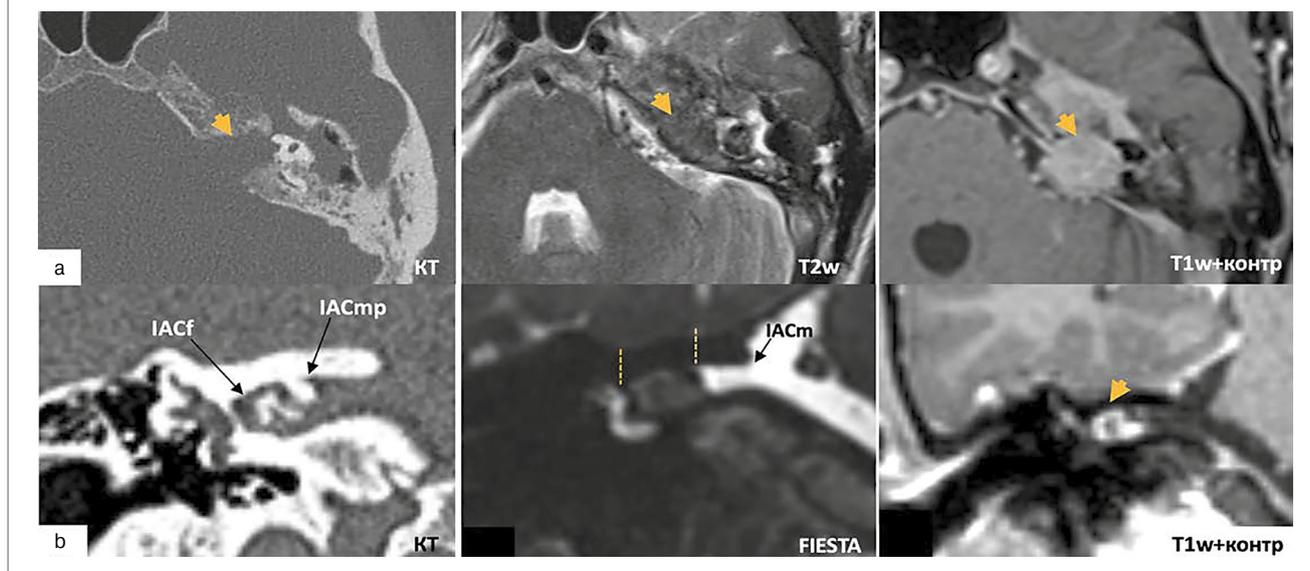
Клинические симптомы интраканальных менингиом аналогичны симптомам ВШ, при этом снижение слуха в диапазоне от легкой до односторонней глухоты – наиболее частый симптом (85,4%) наряду с шумом в ушах (54%), головокружением (33,3%), неустойчивостью (20,8%), по дан-

ым А. Вассиу и V. Sykoptrires и соавт. [43, 45]. Дисфункция ЛН (слабость, гемифациальные спазмы) также может быть ранним симптомом интраканальной менингиомы чаще, чем при ВШ [45].

К методам диагностики относятся исследования КТ и МРТ (рис. 3). В отличие от ВШ, большинство менингиом топографически исходят из задней поверхности пирамиды и отличаются широким основанием прикрепления. На КТ-срезах можно выявить участки гиперостоза прилегающей кости и кальцификаты в структуре опухоли. На МРТ в T1-режиме ВШ и менингиомы изоинтенсивны либо слегка гипоинтенсивны. На T2-взвешенных изображениях ВШ чаще гиперинтенсивны, в то время как менингиомы – изоинтенсивны [43–47]. Менингиомы можно отличить от шванномы также по наличию неровных границ, неравномерно накапливающих контраст. Кроме того, один из наиболее характерных симптомов – симптом «хвоста» твердой мозговой оболочки после внутривенного введения контраста.

При изолированной интраканальной локализации отличить менингиому от ВШ на предоперационном этапе чрезвычайно трудно. Фактически в 75–90% зарегистрированных случаев интраканальных менингиом предварительный диагноз был ВШ [43, 48]. Один из ведущих диагностических факторов – форма опухоли в ММЦ: при менингиомах обычно имеется широкое основание, а при ВШ – сферическая форма (симптом «мороженого»). К. Asaoka и соавт. ретроспективно отметили, что для ме-

Рис. 4. Исследования пациентов с параганглиомой и остеомой ВСП: а – парагангиома с распространением в ВСП; б – интраканальная остеома ВСП. IACf – дно внутреннего слухового прохода; IACmp – средняя часть внутреннего слухового прохода; IACm – внутреннее отверстие внутреннего слухового прохода.



нингиомы также характерна выраженная тенденция инвазии твердой мозговой оболочки и костных отделов дна ВСП [40]. Также описано распространение менингиом по волокнам преддверно-улиткового нерва в улитку, преддверие и ампулы полукружных каналов [49].

Парагангиома

Парагангиома – васкуляризированная опухоль, которая происходит из симпатических или парасимпатических автономных комплексов нервных клеток, продуцирующих катехоламины. В литературе часто также используются синонимы – хемодектома, гломусная опухоль. Выделяют 3 подтипа парагангиом по источникам роста:

- 1) тимпаномастоидальная (из нерва Jacobson, проходит через барабанный каналец);
- 2) тимпаноюгулярная (из стенки луковицы яремной вены);
- 3) вагальная парагангиома (из нерва Arnold, проходит через мастоидальный каналец) [50].

Тимпаноюгулярная парагангиома – вторая по частоте опухоль височной кости и самая распространенная опухоль, поражающая яремное отверстие, которая чаще встречается у европеоидов (преимущественно женского пола) с пиком в 5 и 6-м десятилетиях жизни. Опухоль характеризуется медленным ростом, инвазией костей основания черепа, инфильтрацией нижних ЧМН и вовлечением в процесс крупных кровеносных сосудов: луковицы яремной вены, внутренней сонной артерии, сигмовидного синуса, позвоночной артерии [51]. Поражение ВСП и интракраниальное распространение парагангиомы встречается редко и преимущественно бывает при тимпаноюгулярной и вагальной формах. Гистологически парагангиомы состоят из эпителиоидных однородных главных клеток и поддерживающих клеток, обычно образующих кластеры. Иммуногистохимически эпителиоидные главные клетки экспрессируют синаптофизин и хромогранин, что активно используется для установки окончательного гистологического диагноза. Для определения распространения роста широко принята классификация Fisch (1988 г.) в модификации S. Sivalingam и M. Sanna (2012 г.), базирующаяся на данных исследований КТ и МРТ [52]. По данным КТ, характерный признак – выраженное разрушение височной кости (каналов внутренней сонной артерии, луковицы яремной вены, сигмовидного синуса, ЛН); по МРТ в T1-режиме изоинтенсивна; T2 неоднородна (преимущественно изоинтенсивна с гипер- и гипо-

интенсивными включениями – симптом «соли и перца»), в T1 с внутривенным контрастированием определяется выраженное накопление контрастного вещества. Интрадуральное распространение, включающее себя пространство ВСП, обозначается буквой D. Опухоль обычно распространяется в субарахноидальное пространство, проникая в твердую мозговую оболочку ЗЧЯ вдоль нижних ЧМН (рис. 4). Однако описаны случаи интрадурального роста опухоли через ВСП и твердую мозговую оболочку средней ямки [53, 54]. По данным M. Sanna и соавт., в некоторых случаях не исключено распространение парагангиомы в ММУ и кавернозный синус непосредственно из-за инвазии ПВК. Большинство случаев Di1 были C2 (59,2%), а случаи Di2 были C3 (72,2%). Это показывает, что степень интрадурального вовлечения коррелирует с ростом класса опухоли [53].

Остеомы и экзостозы ВСП

Костные поражения ВСП встречаются редко и в основном протекают бессимптомно. Различные костные патологии ВСП, приводящие к стенозу его просвета, чаще являются следствием генерализованных поражений костной ткани: фиброзной дисплазии, болезни Педжета, гигантоклеточной опухоли кости, остеобластомы, остеита ПВК. Встречаются только 2 типа солитарных доброкачественных образований: остеома и экзостоз [55, 56]. Дифференциация остеомы и экзостозов ВСП может быть сложной задачей. Остеома представляет собой тип медленно растущей доброкачественной опухоли кости, которая обычно диагностируется в наружном слуховом проходе [55, 57]. Остеомы имеют более тонкую ножку и характеризуются фиброваскулярными каналами, окруженными неравномерно ориентированной пластинчатой костью. Напротив, экзостозы обычно представляют собой возвышения кости с широким основанием, состоящие из параллельных слоев поднадкостницы [57, 58].

Первое описание остеомы ВСП было сделано V. Singh и соавт. в 1992 г. [59]. V. Gerganov и соавт. описали первый случай двусторонней остеомы ВСП [59]. Всего в зарубежной литературе выявлено 26 клинических случаев остеомы ВСП, при этом нет ни одного исследования ее происхождения. Точная причина возникновения остеомы не установлена, имеются несколько возможных этиологий развития: травма, инфекция, воспаление, контакт/раздражение от прилежащих кровеносных сосудов, гормональные или генетические факторы или участки различного эмбриологического происхождения [60].

В большинстве случаев остеома ВСП – рентгенологическая находка [55, 61]. Диагноз устанавливают преимущественно на основании тонкосрезовой (0,5–0,7 мм) КТ, где определяется гомогенная опухоль кости на ножке, хорошо ограниченная, округлая или многодолевчатая [62]. При анализе существующих публикаций точная локализация остеома в ВСП (дно, средний отдел, внутреннее отверстие) и стенка ее происхождения (передняя/верхняя/задняя/нижняя) отмечены не во всех рассмотренных исследованиях, что может быть важно для понимания преобладания тех или иных клинических симптомов. J. Vrabec и соавт. указали, что в 6 случаях из 7 остеома выявлена в латеральных отделах ВСП [62]. По МРТ-исследованию возможно ошибочно диагностировать остеома с ВШ из-за плохой визуализации опухоли в стандартных режимах из-за ее малых размеров [63]. Последовательность FIESTA полезна для обнаружения небольших поражений ВСП, но для исключения костных опухолей следует выполнять КТ-исследование височной кости.

Клинические симптомы остеома вариабельны, несмотря на сходные рентгенологические данные (снижение слуха от незначительного до глубокого; шум в ушах от периодического до постоянного); вестибулярные расстройства варьировали от позиционного до постоянного головокружения [63]. В литературе не описано случаев дисфункции мимической мускулатуры на фоне остеома ВСП [64]. Нечастое поражение ЛН может быть связано с преимущественной локализацией образования по нижней и задней стенкам ВСП, что делает степень компрессии лицевого ствола не столь значительной. В 2010 г. V. Lietin и соавт. описали пациента с гемифациальным спазмом как первым проявлением [61].

Липохористома

Интракраниальные липомы – редкие образования, на долю которых приходится от 0,1 до 1,5% всех внутречерепных опухолей, около 10% из них возникают в ММЦ [65]. В настоящее время эту патологию не рассматривают ни как истинные новообразования, ни как гамартомы, скорее как врожденные пороки развития, возникающие в результате аномальной персистенции (хористома) и липоматозной дифференцировки «примитивной мозговой оболочки» (мезенхимального производного нервного гребня) во время развития субарахноидальных цистерн. Липомы могут быть случайной находкой и протекать бессимптомно либо имитировать другие, более распространенные поражения ВСП и ММУ, такие как шванномы и менингиомы, вызывая компрессию ЧМН и кровеносных сосудов [66, 67]. Наиболее частый симптом – снижение слуха, сопровождаемое головокружением и шумом в ушах [66, 68]. Изолированная интраканальная липома трудно диагностируется, и до операции чаще предполагается ВШ [47].

На КТ с высоким разрешением липохористома обычно представляет собой гиподенсивную массу. На МРТ характеризуется гиперинтенсивностью на T1-взвешенных изображениях. T2-взвешенные изображения могут иметь переменную интенсивность сигнала (изоинтенсивный, гипоинтенсивный или гиперинтенсивный); на последовательностях с жироподавлением сигнал отсутствует, что подтверждает диагноз [47, 69]. Липомы обычно не накапливают контраст [65, 70]. Большинство липом топографически происходят из области входа корешков акустикофациальной группы нервов, тогда как шванномы чаще возникают из латеральной части ВСП и распространяются медиально.

Гистологический анализ липом обычно показывает наличие тяжелой соединительной ткани и зрелых жировых клеток, включающих нервные пучки и сосуды. Тенденция адипоцитов к инфильтрации нервных волокон уникальна для липом ВСП и ММЦ, что делает хирургическое удаление образования с сохранением нервных стволов технически сложной задачей [71]. Частота дисфункции ЛН в послеоперационном периоде достигает 29,4% по данным литературы.

Заключение

Всю патологию ВСП можно условно разделить на 2 большие группы:

- 1) патологию, исходящую непосредственно из структур ВСП;
- 2) другую патологию (ПВК, средней черепной ямки/ЗЧЯ), разрушающую ВСП извне.

Все эти новообразования, несмотря на разную гистологическую структуру, проявляются схожим симптомокомплексом, связанным с локализацией патологического процесса в узком костном канале и сдавлением/разрушением стволов акустикофациальной группы нервов. К основному методу диагностики относится МРТ-исследование (не менее 1,5 Т; в режимах T1, T2, CISS/FIESTA, non-EPIDWI, режимах с жироподавлением, T1 с внутривенным контрастированием), позволяющее с большой долей вероятности установить диагноз на предоперационном этапе. Основной сложностью остается дифференциальная диагностика ВШ и интраканальной менингиомы (вероятность некорректного диагноза – до 90%). КТ височных костей – вспомогательная методика, позволяющая исключить костные образования ВСП, деструкцию прилежащих областей, а также спланировать хирургический доступ, интегрируя в хирургический план индивидуальные анатомические особенности.

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.

Литература/References

1. Miyamoto RT, Althaus R, Wilson F, Brookler KH. Middle fossa surgery Report of 153 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985;93(4):529-35. DOI:10.1177/019459988509300411
2. Horvath M, Babel B, Nyary L, et al. Tumors of the cerebellopontine angle. Changing policy in treatment. *Neurosurg Rev.* 1996;19(4):243-6. DOI:10.1007/BF00314839
3. Betka J, Zverina E, Balogova Z, et al. Complications of microsurgery of vestibular schwannoma. *Biomed Res Int.* 2014;3:15952. DOI:10.1155/2014/315952
4. Brackmann DE, Bartels LJ. Rare tumors of the cerebellopontine angle. *Otolaryngol Head Neck Surg (1979).* 1980;88(5):555-9. DOI:10.1177/019459988008800508
5. Mahaley M, Mettlin C, Natarajan N, et al. Analysis of patterns of care of brain tumor patients in the United States: a study of the Brain Tumor Section of the AANS and the CNS and the Commission on Cancer of the ACS. *Clin Neurosurg.* 1990;36:347-52.
6. Gal T, Shinn J, Huang B. Current epidemiology and management trends in acoustic neuroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(5):677-81. DOI:10.1016/j.otohns.2010.01.037
7. Khrais T, Romano G, Sanna M. Nerve origin of vestibular schwannoma: A prospective study. *J Laryngol Otol.* 2008;122(2):128-31. DOI:10.1017/S0022215107001028
8. He Y, Yu C, Ji H, et al. Significance of vestibular testing on distinguishing the nerve of origin for vestibular schwannoma and predicting the preservation of hearing. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(7):799-803. DOI:10.4103/0366-6999.178958
9. Howitz M, Johansen C, Tos M, et al. Incidence of vestibular schwannoma in Denmark, 1977–1995. *Am J Otol.* 2000;21(5):690-4.

10. Nestor J, Korol H, Nutik S, Smith R. The incidence of acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114(6):680. DOI:10.1001/archotol.1988.01860180094042
11. Marinelli J, Beeler C, Carlson M, et al. Global Incidence of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;167(2):209-14. DOI:10.1177/01945998211042006
12. Abele T, Besachio D, Quigley E, et al. Diagnostic accuracy of screening MR imaging using unenhanced axial CISS and coronal T2WI for detection of small internal auditory canal lesions. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(12):2366-70. DOI:10.3174/ajnr.A4041
13. Liudahl A, Davis A, Liudahl D, et al. Diagnosis of small vestibular schwannomas using constructive interference steady state sequence. *Laryngoscope.* 2018;128(9):2128-32. DOI:10.1002/lary.27100
14. Stangerup S, Caye-Thomasen P. Epidemiology and Natural History of Vestibular Schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45(2):257-68. DOI:10.1016/j.otc.2011.12.008
15. Sethi M, Borsetto D, Bance M, et al. Determinants of Vestibular Schwannoma Growth. *Otol Neurotol.* 2021;42(5):746-54. DOI:10.1097/MAO.0000000000003043
16. Sethi M, Borsetto D, Cho Y, et al. The Conditional Probability of Vestibular Schwannoma Growth at Different Time Points after Initial Stability on an Observational Protocol. *Otol Neurotol.* 2020;41(2):250-7. DOI:10.1097/MAO.0000000000002448
17. Dunn I, Bi W, Mukundan S, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients With Vestibular Schwannomas. DOI:10.1093/neuros/nyx510/4764045
18. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. Eano guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol.* 2020;22(1):31-45. DOI:10.1093/neuonc/noz153
19. Tos M, Stangerup SE, Per Caye-Thomasen, et al. What Is the Real Incidence of Vestibular Schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(2):216-20. DOI:10.1001/archotol.130.2.216
20. Caye-Thomasen P, Hansen S, Dethloff T, et al. Sublocalization and volumetric growth pattern of intracanalicular vestibular schwannomas. *Laryngoscope.* 2006;116(7):1131-5. DOI:10.1097/01.MLG.0000217528.37106.2D
21. Friedmann R, Slattery W, Brackmann DE, et al. Lateral skull base surgery. The House Clinic Atlas. Thieme; 2012.
22. Koen N, Shapiro C, Kozin E, et al. Location of Small Intracanalicular Vestibular Schwannomas Based on Magnetic Resonance Imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;162(2):211-4. DOI:10.1177/0194599819893106
23. Nagasawa D, Yew A, Safaei M, et al. Clinical characteristics and diagnostic imaging of epidermoid tumors. *J Clin Neurosci.* 2011;18(9):1158-62. DOI:10.1016/j.jocn.2011.02.008
24. Bonneville F, Savatovsky J, Chiras J. Imaging of cerebellopontine angle lesions: An update. Part 2: Intra-axial lesions, skull base lesions that may invade the CPA region, and non-enhancing extra-axial lesions. *Eur Radiol.* 2007;17(11):2908-20. DOI:10.1007/s00330-007-0680-4
25. Schiefer T, Link M. Epidermoids of the cerebellopontine angle: a 20-year experience. *Surg Neurol.* 2008;70(6):584-90. DOI:10.1016/j.surneu.2007.12.021
26. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261(1):6-24. DOI:10.1007/s00405-003-0623-x
27. Kobata H, Kondo A. Cerebellopontine Angle Epidermoids Presenting with Cranial Nerve Hyperactive Dysfunction: Pathogenesis and Long-term Surgical Results in 30 Patients. *Neurosurgery.* 2002;50(2):276-85. DOI:10.1097/000061-200202000-00008
28. Springborg J, Poulsen L, Thomsen J. Nonvestibular schwannoma tumors in the cerebellopontine angle: A structured approach and management guidelines. *Skull Base.* 2008;18(4):217-28. DOI:10.1055/s-2007-1016959
29. Moffat D, Ballagh R. Clinical Oncology Rare Tumours of the Cerebellopontine Angle. *Clin Oncol.* 1995;7(1):28-41. DOI:10.1016/s0936-6555(05)80632-6
30. Mario Sanna, Carlo Zini, Roberto Gamolotti, et al. Petrous Bone Cholesteatoma. *Skull Base Surg.* 1993;3(4):201-13. DOI:10.1055/s-2008-1060585
31. Potic WP, Samadi DS, Marsh RR, Wetmore RF. A Staging System for Congenital Cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128.
32. Prasad S, Piras G, Piccirillo E, et al. Surgical strategy and facial nerve outcomes in petrous bone cholesteatoma. *Audiol Neurootol.* 2017;21(5):275-85. DOI:10.1159/000448584
33. Sanna M, Pandya Y, Mancini F, et al. Petrous bone cholesteatoma: Classification, management and review of the literature. *Audiol Neurootol.* 2011;16(2):124-36. DOI:10.1159/000315900
34. Rijuneeta, Parida P, Bhagat S. Parapharyngeal and retropharyngeal space abscess: An unusual complication of chronic suppurative otitis media. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;60(3):252-5. DOI:10.1007/s12070-008-0001-5
35. Lynrah Z, Bakshi J, Panda N, Khandelwal N. Aggressiveness of Pediatric Cholesteatoma. Do We Have an Evidence? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(3):264-8. DOI:10.1007/s12070-012-0548-z
36. Moffat D, Jones S, Smith W. Petrous temporal bone cholesteatoma: A new classification and long-term surgical outcomes. *Skull Base.* 2008;18:107-15.
37. Omran A, de Denato G, Piccirillo E, et al. Petrous bone cholesteatoma: Management and outcomes. *Laryngoscope.* 2006;116(4):619-26. DOI:10.1097/01.mlg.0000208367.03963.ca
38. Дяб Х.М., Панина О.С., Пашчинина О.А. Модифицированная классификация инфралабиринтной холестеатомы пирамиды височной кости и шкала распространенности патологического процесса. *Медицинский совет.* 2020;16(86-94) [Diab K, Panina O, Pashchinina O. Modified classification of infralabyrinthine cholesteatoma and scale of cholesteatoma extension. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;16(86-94) (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-16-86-94
39. Nakamura M, Roser F, Mirzai S, et al. Meningiomas of the internal auditory canal. *Neurosurgery.* 2004;55(1):119-27. DOI:10.1227/01.neu.0000126887.55995.e7
40. Asaoka K, Barrs D, Sampson J, et al. Intracanalicular Meningioma Mimicking Vestibular Schwannoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(9):1493-6. PMID: 12372737
41. Castellano F, Ruggiero G. Meningiomas of the posterior fossa. *Acta Radiol Suppl.* 1953;(104):170-7.
42. Desgeorges M. Posterior surface of petrous bone meningiomas: Choice of surgical approach and comparison between standard microsurgical techniques and the use of a microscope-guided laser. In: Tos M, Thomsen J. *Acoustic Neuroma.* Amsterdam, The Netherlands: Kugler Publications, 1992. DOI:10.3109/00016488809124991
43. Bacciu A, Piazza P, Di Lella F, Sanna M. Intracanalicular Meningioma: Clinical Features, Radiologic Findings, and Surgical Management. *Otol Neurotol.* 2007;28(3):391-9. DOI:10.1097/MAO.0b013e31803261b4
44. Martinez Devesa P, Wareing M, Moffat D. Meningioma in the internal auditory canal. *J Laryngol Otol.* 2001;115(1):48-9. DOI:10.1258/0022215011906777
45. Sykoptretits V, Piras G, Taibah A, Sanna M. Meningiomas of the Internal Auditory Canal. *Laryngoscope.* 2021;131(2):E413-9. DOI:10.1002/lary.28987
46. Caylan R, Falconi M, De Donato G, et al. Intracanalicular meningiomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(1):147-50. DOI:10.1016/S0194-5998(00)70166-5
47. White J, Carlson M, Van Gompel J, et al. Lipomas of the cerebellopontine angle and internal auditory canal: Primum Non Nocere. *Laryngoscope.* 2013;123(6):1531-6. DOI:10.1002/lary.23882
48. Watanabe K, In-Ping Huang Cobb M, Zomorodi A, et al. Rare Lesions of the Internal Auditory Canal. *World Neurosurg.* 2017;99:200-9. DOI:10.1016/j.wneu.2016.12.003
49. Asaoka K, Barrs D, Sampson J, et al. Intracanalicular Meningioma Mimicking Vestibular Schwannoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(9):1493-6.
50. Дяб К.М., Дайхес Н.А., Пашчинина О.А., и др. Анатомия яремного отверстия при хирургии паранглиомы латерального основания черепа. *Вестн Оториноларингол.* 2023;88(1):10-6 [Diab KM, Daikhes NA, Pashchinina OA, et al. Jugular foramen anatomy in lateral skull base paraganglioma surgery. *Vestn Otorinolaringol.* 2023;88(1):10-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20228801110
51. Дяб Х.М., Быкова В.П., Давудов Х.Ш. Клинико-морфологическая характеристика югулотимпанальных паранглиом. *Клин экск морфология.* 2019;8(3):35-40 [Diab KM, Bykova VP, Davudov HS, et al. Clinical and morphological characteristics of jugulotympanic paragangliomas. *Clinical and Experimental Morphology.* 2019;8(3):35-40 (in Russian)]. DOI:10.31088/CEM2019.8.3.35-40
52. Sivalingam S, Konishi M, Shin S, et al. Surgical management of tympanojugular paragangliomas with intradural extension, with a proposed revision of the fish classification. *Audiol Neurootol.* 2012;17(4):243-55. DOI:10.1159/000338418
53. Sanna M, Jain Y, De Donato G, et al. Management of Jugular Paragangliomas: The Gruppo Otologico Experience. *Otol Neurotol.* 2004;25(5):797-804. DOI:10.1097/00129492-200409000-00025
54. Magliulo G, Parrotto D, Alansi W, et al. Intradural jugular paragangliomas: Complications and sequelae. *Skull Base.* 2008;18(3):189-94. DOI:10.1055/s-2007-1016957
55. Ramsay H, Brackmann D. Osteoma of the Internal Auditory Canal A Case Report [Internet]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120.
56. Baik F, Nguyen L, Doherty J, et al. Comparative Case Series of Exostoses and Osteomas of the Internal Auditory Canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(4):255-60. DOI:10.1177/000348941112000407
57. Graham M, Arbor A. Osteomas and exostoses of the external auditory canal a clinical, histopathologic and scanning electron microscopic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1979;88(4 Pt. 1):566-72. DOI:10.1177/000348947908800422
58. Singh V, Annis J, Todd G. Clinical Records Osteoma of the internal auditory canal presenting with sudden unilateral hearing loss. *J Laryngol Otol.* 1992;106(10):905-7. DOI:10.1017/s0022215100121243
59. Gerganov V, Samii A, Paterno V, et al. Bilateral osteomas arising from the internal auditory canal: case report. *Neurosurgery.* 2008;62(2):E528-9. DOI:10.1227/01.neu.0000316023.81786.b6
60. Clerico M, Jahn A, Fontanella S. Osteoma of the internal auditory canal case report and literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103(8 Pt 1):619-23. DOI:10.1177/000348949410300807
61. Lietin B, Bascoul A, Gabrillargues J, et al. Osteoma of the internal auditory canal. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2010;127(1):15-9. DOI:10.1016/j.janorl.2010.02.004
62. Vrabec J, Lambert P, Chaljub G. Osteoma of the Internal Auditory Canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126.
63. Suzuki J, Takata Y, Miyazaki H, et al. Osteoma of the internal auditory canal mimicking vestibular schwannoma: Case report and review of 17 recent cases. *Tohoku J Exp Med.* 2014;232(1):63-8. DOI:10.1620/tjem.232.63
64. Davis TC, Theding BA, Greene GM. Osteomas of the internal auditory canal: a report of two cases. *Am J Otol.* 2000;21(6):852-6. PMID: 11078075
65. Bacciu A, Di Lella F, Ventura E, et al. Lipomas of the internal auditory canal and cerebellopontine angle. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123(1):58-64. DOI:10.1177/0003489414521384
66. Uysal E, Reese J, Cohen M, et al. Internal Auditory Canal Lipoma: An Unusual Intracranial Lesion. *World Neurosurg.* 2020;135:156-9. DOI:10.1016/j.wneu.2019.12.037
67. Ventura E, Ormitti F, Crisi G, et al. Bilateral cerebellopontine angle lipomas. *Auris Nasus Larynx.* 2012;39(1):103-6. DOI:10.1016/j.janl.2011.01.021
68. Dazert S, Aletsee C, Brors D, et al. Rare tumors of the internal auditory canal. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262(7):550-4. DOI:10.1007/s00405-003-0734-4
69. Buyukkaya R, Buyukkaya A, Ozturk B, et al. CT and MR imaging characteristics of intravestibular and cerebellopontine angle lipoma. *Iran J Radiol.* 2014;11(2):11320. DOI:10.5812/iranradiol.11320
70. Sandy S, Lo W, Tschirhart D. Lipochoristomas (lipomatous tumors) of the acoustic nerve. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(11):1475-9. DOI:10.5858/2003-127-1475-LLTOTA
71. Christensen W, Long D, Epstein J. Cerebellopontine Angle Lipoma. *Hum Pathol.* 1986;17(7):739-43. DOI:10.1016/s0046-8177(86)80184-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.03.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 27.05.2025

Оценка эффективности и безопасности применения ингибитора интерлейкина-17 у госпитализированных пациентов с COVID-19

З.М. Мерзоева^{✉1,2}, А.И. Ярошецкий¹, Н.А. Царева^{1,2}, Н.В. Трушенко^{1,2}, Г.С. Нуралиева^{1,2}, И.А. Мандель^{1,3}, В.В. Гайнитдинова¹, С.Н. Авдеев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность применения нетакимаба (ингибитора интерлейкина-17) у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование типа «случай-контроль» с участием 171 пациента. Основная группа (n=83) получала подкожное введение нетакимаба (120 мг) в дополнение к стандартной терапии (гидрохлорохином, азитромицином, кортикостероидами, антикоагулянтами). Контрольная группа (n=88) получала только стандартное лечение. Критерии включения: сатурация SpO₂ ≤ 92%, температура свыше 38°C 3 дня и более, уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥ 40 мг/л, лимфопения/лейкопения. Анализировали динамику температуры, SpO₂/FiO₂, баллов по NEWS2 (National Early Warning Score 2), уровня СРБ, потребность в неинвазивной или инвазивной вентиляции легких, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, летальность.

Результаты. На 3-й день терапии в группе нетакимаба зафиксировано статистически значимое улучшение температуры (36,7°C vs 36,9°C; p=0,01), SpO₂/FiO₂ (272 vs 266; p=0,03), NEWS2 (3 балла vs 5 баллов; p=0,05) и снижение СРБ (29 мг/л vs 57 мг/л; p=0,0001). Однако значимых различий в клинических исходах (перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, неинвазивная или инвазивная вентиляция легких, летальность) не выявлено. Продолжительность госпитализации была короче в основной группе (15 дней vs 16 дней; p=0,02). Нежелательные явления (легкой степени) отмечены у 57 пациентов основной и у 55 – контрольной групп.

Заключение. Применение нетакимаба ассоциируется с улучшением оксигенации, снижением воспалительных маркеров и температуры, но не влияет на основные клинические исходы. Результаты требуют подтверждения в рандомизированных проспективных исследованиях.

Ключевые слова: COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром, интерлейкин-17, ингибитор интерлейкина-17

Для цитирования: Мерзоева З.М., Ярошецкий А.И., Царева Н.А., Трушенко Н.В., Нуралиева Г.С., Мандель И.А., Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Оценка эффективности и безопасности применения ингибитора интерлейкина-17 у госпитализированных пациентов с COVID-19. Consilium Medicum. 2025;27(3):149–152. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203245

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Мерзоева Замира Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru

Ярошецкий Андрей Игоревич – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Царева Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Трушенко Наталья Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. Научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Нуралиева Галия Сериковна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Мандель Ирина Аркадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии-реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач – анестезиолог-реаниматолог Центра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ФНКЦ

Гайнитдинова Вилия Вилевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]**Zamira M. Merzhoeva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology. E-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru; ORCID: 0000-0002-3174-5000

Andrey I. Yaroshetskiy – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1484-092X

Natalya A. Tsareva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology. ORCID: 0000-0001-9357-4924

Natalia V. Trushenko – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology. ORCID: 0000-0002-0685-4133

Galiya S. Nuralieva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology. ORCID: 0000-0002-4726-4906

Irina A. Mandel – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies. ORCID: 0000-0001-9437-6591

Viliya V. Gaynitdinova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9928-926X

Evaluation of the efficacy and safety of an interleukin-17 inhibitor in hospitalized COVID-19 patients

Zamira M. Merzhoeva^{1,2}, Andrey I. Yaroshetskiy¹, Natalya A. Tsareva^{1,2}, Natalia V. Trushenko^{1,2}, Galiya S. Nuralieva^{1,2}, Irina A. Mandel^{1,3}, Viliya V. Gaynitdinova¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety of netakimab (an interleukin-17 inhibitor) in hospitalized patients with severe COVID-19.

Materials and methods. A retrospective case-control study was conducted involving 171 patients. The main group (n=83) received subcutaneous netakimab (120 mg) in addition to standard therapy (hydroxychloroquine, azithromycin, corticosteroids, anticoagulants). The control group (n=88) received standard treatment alone. Inclusion criteria included SpO₂ ≤ 92%, body temperature over 38°C for 3 days or more, C-reactive protein (CRP) ≥ 40 mg/L, and lymphopenia/leukopenia. Outcomes analyzed were changes in temperature, SpO₂/FiO₂ ratio, NEWS2 (National Early Warning Score 2), CRP levels, need for invasive/non-invasive ventilation (IMV/NIV), intensive care unit transfer, and mortality.

Results. By day 3 of therapy, the netakimab group showed statistically significant improvements in temperature (36.7°C vs. 36.9°C; *p*=0.01), SpO₂/FiO₂ ratio (272 vs. 266; *p*=0.03), NEWS2 (3 points vs. 5 points; *p*=0.05), and CRP reduction (29 mg/L vs. 57 mg/L; *p*=0.0001). However, no significant differences were observed in clinical outcomes (intensive care unit transfer, IMV/NIV need, mortality). Hospitalization duration was shorter in the main group (15 days vs. 16 days; *p*=0.02). Mild adverse events were reported in 57 patients in the main group and 55 in the control group.

Conclusion. Netakimab use was associated with improved oxygenation, reduced inflammatory markers, and faster fever resolution but did not impact major clinical outcomes. These findings require validation in randomized prospective trials.

Keywords: COVID-19, acute respiratory distress syndrome, interleukin-17, interleukin-17 inhibitor

For citation: Merzhoeva ZM, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, Trushenko NV, Nuralieva GS, Mandel IA, Gaynitdinova VV, Avdeev SN. Evaluation of the efficacy and safety of an interleukin-17 inhibitor in hospitalized COVID-19 patients. *Consilium Medicum*. 2025;27(3):149–152.

DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203245

Введение

Одним из основных патофизиологических механизмов, лежащих в основе тяжелого течения COVID-19, является гипервоспалительный синдром, связанный с прогрессирующим повреждением легочной ткани, развитием острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной дисфункцией [1]. Для воздействия на этот патогенетический механизм используют таргетные ингибиторы цитокинов, блокирующие интерлейкин (ИЛ)-6, – тоцилизумаб, сарилумаб, ИЛ-1 – анакинра, канакинумаб, а также ингибиторы Янус-киназ – барицитиниб, руксолитиниб [2]. С учетом противоречивых результатов эффективности актуален поиск дополнительных препаратов с антицитокиновым эффектом для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19.

В ранее опубликованных исследованиях показана активация пути лимфоцитов Т-хелперов 17 (Th17) у пациентов с COVID-19 [2, 3]. Z. Xu и соавт. продемонстрировали увеличение количества CCR(C-С-рецепторов хемокина)4+CCR6+Th17-лимфоцитов в периферической крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [4]. ИЛ-17, выступающая в роли ключевого цитокина, продуцируемого субпопуляцией Th17, играет весьма неоднозначную роль в иммунном ответе. Несмотря на то что он необходим для защиты от внеклеточных патогенов и поддержания барьерной функции эпителия, его избыточная экспрессия часто становится триггером патологических воспалительных процессов [2, 5]. Активация Th17-лимфоцитов и продукция ИЛ-17 увеличивает рекрутирование нейтрофилов и предотвращает их апоптоз, что в итоге увеличивает повреждение легочной паренхимы и способствует развитию отека легких [5, 6]. Кроме того, предполагается, что ИЛ-17 участвует

в развитии эндотелиальной дисфункции и тромбофилии при COVID-19 [2, 7]. Целый ряд исследовательских групп обратили внимание на этот цитокин как на перспективную терапевтическую мишень. Основная идея проведенных исследований заключается в применении ингибиторов ИЛ-17 для модуляции иммунного ответа и, как следствие, снижения выраженности воспаления, которое часто определяет неблагоприятный исход заболевания [8, 9].

Цель исследования – определить клиническую эффективность и безопасность применения нетакимаба, ингибитора ИЛ-17, при лечении пациентов, у которых диагностировано тяжелое течение COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проводили в течение 9 мес, с апреля по ноябрь 2020 г., в период пандемии COVID-19, на клинической базе специализированных отделений Университетской клиники ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Следует особо выделить то обстоятельство, что объектом изучения стали пациенты, соответствующие 2 ключевым критериям. Во-первых, совершеннолетний возраст (18 лет и старше), а во-вторых, подтвержденный диагноз COVID-19, который протекал на фоне осложнения в виде двусторонней пневмонии. Проведенное исследование получило официальное одобрение университетского комитета по этике, что нашло закрепление в рамках протокола №16-20. Кроме того, ввиду специфики исследования, а именно ретроспективной природы изучения анализа данных, получение письменного согласия от пациентов не требовалось. Подобное обстоятельство обусловлено тем, что используемая информация была

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по научной и инновационной работе, зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИ пульмонологии», дир. Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», гл. внештат. специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации

Sergey N. Avdeev – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Таблица 1. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов

Параметр	Нетакимаб (n=83)	Контроль (n=88)	p между группами
Возраст, лет	61 [51–69]	60 [49–68]	0,511
Мужчины, абс. (%)	50 (60,0)	42 (48,0)	0,134
Курение, абс. (%)	13 (15,0)	17 (20,5)	0,410
Индекс массы тела, кг/м ²	29,5 [26,6–33,7]	29,1 [25,4–32,7]	0,233
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	9 [7–12]	9 [7–10]	0,293
Сердечно-сосудистые заболевания, абс. (%)	47 (57,0)	45 (51,0)	0,521
Заболевания легких, абс. (%)	5 (6,0)	3 (3,0)	0,322
Сахарный диабет, абс. (%)	25 (30,0)	20 (23,0)	0,391
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	4 (5,0)	2 (2,0)	0,374
Онкологическое заболевание, абс. (%)	6 (7,0)	4 (4,5)	0,412

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных значений (процентов), медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна–Уитни или χ^2 и точного критерия Фишера в зависимости от типа данных.

деперсонализирована и подвергалась аналитической обработке исключительно в обобщенном виде, без возможности идентификации отдельных пациентов. Таким образом, были соблюдены все необходимые этические нормы и принципы конфиденциальности. Кроме того, в процессе отбора учитывался следующий симптоматический ряд показателей, обязательный к наличию как минимум по одному из пунктов, у потенциальных кандидатов на участие в исследовании:

- насыщение крови кислородом не должно было превышать показатель в 92%;
- увеличение температуры тела (свыше 38°C) на протяжении минимум 3 дней;
- диапазон концентрации С-реактивного белка (СРБ) от 40 мг/л и более;
- снижение уровня лейкоцитов или лимфоцитов до показателей, равных или меньших $3,0 \times 10^9/\text{л}$ и $0,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Следует подчеркнуть, что все потенциальные кандидаты на зачисление в группу наблюдения, у которых выявлялась активная бактериальная инфекция или те, кто в порядке уже назначенного лечения проходил курс любых других ингибиторов, относящихся к цитокиновой группе, не допускались к участию. Из числа потенциальных кандидатов также исключены беременные женщины.

Для обеспечения чистоты исследования и достоверности полученных результатов была сформирована контрольная группа из ранее зарегистрированных пациентов. Принципиальным моментом являлось достижение максимальной сопоставимости групп по ряду важнейших клиничко-лабораторных показателей. В частности, между группами не выявлено статистически значимой разницы как в возрастном составе, так и в уровнях СРБ, у всех были примерно одинаковые показатели $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ (насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру относительно вдыхаемой фракции кислорода) и одинаковые баллы оценки тяжести состояния. Следует особо выделить, что всем участникам исследования как в основной, так и в контрольной группе назначена стандартная на тот момент терапия. Она не только включала применение гидроксихлорохина и азитромицина, но и подразумевала профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов для предотвращения тромбоэмболических осложнений, а также системную терапию кортикостероидами по клиническим показаниям.

Пациентам основной группы однократно под кожу вводили нетакимаб, доза вводимого средства составляла 120 мг. Последующая динамика всех сопутствующих клинических и лабораторных показателей отслеживалась в момент введения препарата и через 72 ч после начала лечения.

Общая эффективность проводимых терапевтических процедур оценивалась на 3-и сутки с использованием Шкалы раннего реагирования (National Early Warning Score – NEWS2), предложенной британским Королевским колледжем врачей. Кроме того, подвергались учету и дальнейшему аналитическому изучению такие показатели, как продолжительность госпитализации и необходимость перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), применение респираторной поддержки в виде неинвазивной (НИВЛ) или инвазивной вентиляции легких (ИВЛ), а также летальность в течение 28 дней после начала исследования. Критериями выписки были клиническое выздоровление (нормализация температуры, исчезновение кашля, частота дыхания <24 в минуту, $\text{SpO}_2 \geq 93\%$ на воздухе) в течение не менее 48 ч.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics v.24.0 (IBM, США). Для анализа непрерывных переменных использовали медиану и интерквартильный размах (IQR). Сравнение всех наблюдаемых межгрупповых различий проводили при помощи U-критерия Манна–Уитни или t-критерия Стьюдента для 2 независимых выборок исходя из соответствия данных требованиям нормального распределения. В случае категориальных переменных применяли точный критерий Фишера, при этом различия считали статистически значимыми при достижении значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование включен 171 госпитализированный пациент с тяжелой формой COVID-19. Исходные демографические, клинические и лабораторные характеристики на исходном уровне существенно не различались между исследуемыми группами (табл. 1).

Анализ согласно шкале NEWS2 по рекомендованным конечным точкам исследований при COVID-19 на 3-й день показал большую эффективность в группе нетакимаба по сравнению с контрольной группой. Скорректированное отношение шансов 2,20 [0,89–5,42], однако нижняя граница 95% доверительного интервала ниже 1, т.е. данные не достигли статистической значимости. Отношение шансов оценивали с помощью модели пропорциональных шансов с поправкой на возраст, уровень СРБ, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ и значение по шкале NEWS2 на исходном уровне.

При сравнении с контрольной группой у пациентов, получавших нетакимаб, на 3-й день наблюдались значительные различия в температуре тела ($36,7^\circ\text{C}$ [36,5–37,0] против $36,9^\circ\text{C}$ [36,6–37,4]; $p=0,01$), $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ (272 [240–452] против 266 [238–323]; $p=0,03$), баллах NEWS2 (3 [2–5] против 5 [2–5]; $p=0,05$) и СРБ (29 [12–46] против 57 [46–79]; $p=0,0001$). Существенных различий в клинических исходах заболевания не наблюдалось (табл. 2).

Значимых различий в клинических исходах заболевания (необходимость НИВЛ и/или ИВЛ, перевод в ОРИТ и летальность) не выявлено (рис. 1), хотя было отмечено уменьшение продолжительности госпитализации в группе нетакимаба (15 [11–19] дней против 16 [14–20] дней; $p=0,02$).

По крайней мере 1 нежелательное явление (НЯ) зарегистрировано у 57 больных в группе нетакимаба и у 55 пациентов – в контрольной группе. Зафиксированные НЯ были легкой степени тяжести. Общий анализ НЯ (как связанных, так и не связанных с исследуемым препаратом) продемонстрировал весьма схожий профиль безопасности в обеих группах.

По результатам данного исследования терапия ингибитором ИЛ-17 у пациентов с тяжелой COVID-19 ассоциировалась с улучшением клинических и лабораторных

Таблица 2. Динамика отдельных клинико-лабораторных показателей пациентов исследуемых групп на 3-й день наблюдения

Параметр	Нетакимаб, n=83	Контроль, n=88	p между группами
Температура, °C	36,7 [36,5–37,0]; *p=0,0001	36,9 [36,6–37,4]; *p=0,0001	0,010
SpO ₂ /FiO ₂ на воздухе, %	272 [240–452]; *p=0,0001	266 [238–323]; *p=0,0001	0,030
NEWS2, балл	3 [2–5]; *p=0,001	5 [2–5]; *p=0,001	0,050
СРБ, мг/л	29 [12–46]; *p=0,0001	57 [46–79]; *p=0,0001	0,0001

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25–75-й процентиля], p между группами рассчитано методом Манна–Уитни, *p – рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

показателей, хотя значительного влияния на основные клинические исходы, включая смертность, не выявлено. Согласно данным литературных источников, это одно из первых исследований, оценивающих эффективность ингибитора ИЛ-17 в терапии при COVID-19.

Теоретически блокада ИЛ-17 представляется перспективным терапевтическим направлением, так как она может снижать продукцию провоспалительных молекул, таких как ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли α и ИЛ-6, и рекрутирование нейтрофилов, что является ключевыми факторами развития острого респираторного дистресс-синдрома при COVID-19 [2, 10]. Однако в литературе существуют противоречивые данные о роли ИЛ-17 в гипервоспалительном ответе при COVID-19. Например, в исследованиях ряда авторов значимых различий в уровнях ИЛ-17 в крови между пациентами с легким и тяжелым течением COVID-19 не выявлено [11, 12].

Заключение

Таким образом, у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19 терапия, направленная против ИЛ-17, ассоциирована с клинически значимым улучшением показателей по шкале Всемирной организации здравоохранения, снижением уровня маркеров воспаления и повышением уровня оксигенации без значительных побочных эффектов. Эти результаты необходимо подтвердить в ходе дальнейших рандомизированных проспективных исследований в более крупной выборке пациентов.

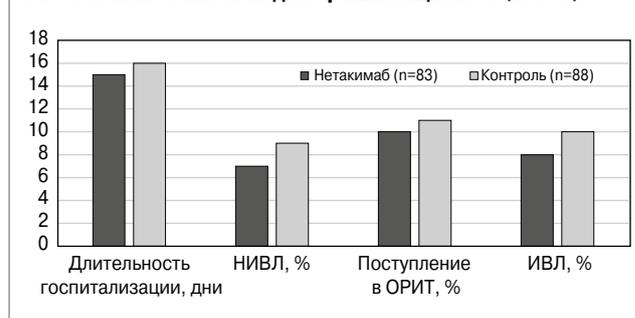
Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

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

Рис. 1. Клинические исходы терапии пациентов (n=171).



of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №16-20. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации. Ввиду ретроспективного характера исследования и использования обезличенных данных информированное согласие пациентов не требовалось.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Minutes No.16-20. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki. Due to the retrospective nature of the study and the use of de-identified data, informed consent from patients is not required.

Литература/References

- Henderson LA, Canna SW, Schuler GS, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-63. DOI:10.1002/art.41285
- Avdeev SN, Trushenko NV, Tsareva NA, et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study. *Cytokine.* 2021;146:155627. DOI:10.1016/j.cyt.2021.155627
- Parackova Z, Bloomfield M, Klocperk A, Sediva A. Neutrophils mediate Th17 promotion in COVID-19 patients. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):73-6. DOI:10.1002/JLB.4COVRA0820-481RRR
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: A case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):345-6. DOI:10.1038/s41577-020-0328-z
- Muir R, Osbourn M, Dubois AV, et al. Innate lymphoid cells are the predominant source of IL-17A during the early pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(4):407-16. DOI:10.1164/rccm.201410-1782OC
- Raucci F, Mansour AA, Casillo GM, et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102572. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102572
- Casillo GM, Mansour AA, Raucci F, et al. Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome? *Pharmacol Res.* 2020;156:104791. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104791
- Megna M, Napolitano M, Fabbrocini G. May IL-17 have a role in COVID-19 infection? *Med Hypotheses.* 2020;140:109749. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109749
- Shibabaw T. Inflammatory cytokine: IL-17A signaling pathway in patients present with COVID-19 and current treatment strategy. *J Inflamm Res.* 2020;13:673-80. DOI:10.2147/JIR.S278335
- Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020;189(3):428-37. DOI:10.1111/bjh.16659
- Gisoni P, Facheris P, Dapavo P, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: The Northern Italy experience. *Br J Haematol.* 2020;183(2):373-4. DOI:10.1111/bjd.19158

Диагностика, течение и исходы коморбидности туберкулеза, оппортунистических инфекций органов дыхания и COVID-19 у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

А.В. Мишина^{1,2}, В.Ю. Мишин^{✉3}, И.А. Васильева³, И.В. Шашенков¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. проф. Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности диагностики, течения и исходов коморбидности туберкулеза (ТБ), оппортунистических инфекций органов дыхания (ОИОД) и COVID-19 у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом (ИД).

Материалы и методы. В проспективное двухлетнее наблюдение включены 58 больных в возрасте 26–56 лет, которые рандомизированы на 2 группы. Первую группу составили 29 пациентов с коморбидностью ТБ, ОИОД и COVID-19, 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирующей и при отсутствии антиретровирусной терапии и 2-ю группу – 29 аналогичных больных, отобранных по принципу «копия – пара» и полностью идентичных больным 1-й группы, но без COVID-19. Для выявления микобактерий ТБ проводился посев материала респираторного тракта на плотную среду Левенштейна–Йенсена в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960 и определение лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам. Для обнаружения возбудителей ОИОД применялись бактериологические, вирусологические, иммунологические методы и полимеразная цепная реакция диагностического материала из респираторного тракта. Для диагностики COVID-19 применялась амплификация РНК SARS-CoV-2 с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией методом полимеразной цепной реакции в реальном времени материала из респираторного тракта (мазки из носо- и ротоглотки, мокрота и эндотрахеальный аспират). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2019 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала.

Результаты. Коморбидности ТБ, ОИОД и COVID-19 у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции характеризуются выраженным ИД и генерализацией ТБ с множественными внелегочными поражениями и высоким уровнем (более 70%) множественной лекарственной устойчивости и широкой лекарственной устойчивости. Это определяет сходство клинических проявлений и визуализацию компьютерно-томографических изменений данной коморбидности, что затрудняет их различие ввиду одновременного наложения сразу нескольких патологий с однотипными клиничко-компьютерно-томографическими проявлениями. Через 2 года наблюдения у всех больных клинического излечения не установлено. Значительное улучшение у больных 1 и 2-й группы установлено соответственно в 24,1 и 20,7% случаев, прогрессирование – в 31,0 и 41,4% и летальный исход – в 41,3 и 37,9%. Прогрессирование и летальный исход связаны с отсутствием приверженности лечению, наркозависимостью, тяжелым генерализованным ТБ и прогрессированием ОИОД.

Заключение. Больные с коморбидностью ТБ, ОИОД и COVID на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД представляют высокую группу риска тяжелого течения и летального исхода ввиду не только коморбидного заболевания, но и социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению. Это требует в обязательном порядке организовать активное обследование для установления диагноза в кабинетах противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в противотуберкулезном диспансере с целью экстренной госпитализации и изоляции для адекватного комплексного лечения и снижения летальности данного тяжелого контингента больных.

Ключевые слова: коморбидность, туберкулез, оппортунистические инфекции органов дыхания, COVID-19, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, микробиологическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, иммунологическая диагностика, лучевая диагностика

Для цитирования: Мишина А.В., Мишин В.Ю., Васильева И.А., Шашенков И.В. Диагностика, течение и исходы коморбидности туберкулеза, оппортунистических инфекций органов дыхания и COVID-19 у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. *Consilium Medicum*. 2025;27(3):153–158. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203187

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Коморбидность туберкулеза (ТБ) и ВИЧ-инфекции является классической моделью одновременного развития нескольких патологий, где по мере развития иммунодефицита (ИД) присоединяются оппортунистические инфекции органов дыхания (ОИОД), что сопровождается высокой летальностью [1].

В настоящее время в иностранных и отечественных изданиях имеются многочисленные публикации, освещающие особенности клиники, диагностики и лечения больных с коморбидностью ВИЧ-инфекции и COVID-19 [2–12] или ТБ и COVID-19 [13, 14–23], где представлены данные об особенностях клиничко-рентгенологических проявлений коморбидной патологии и влияния COVID-19 на клиничес-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мишин Владимир Юрьевич** – акад. АЭН РФ, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ НМИЦ ФПИ, засл. деят. науки РФ, засл. врач РФ. E-mail: mishin.vy@mail.ru

Мишина Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, доц., и. о. зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии, ассистент каф. лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», доц.-консультант ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина»

Васильева Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НМИЦ ФПИ

Шашенков Иван Васильевич – ассистент каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

✉ **Vladimir Yu. Mishin** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases. E-mail: mishin.vy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4134-530X

Anastasiia V. Mishina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian University of Medicine, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3. ORCID: 0000-0002-3340-5843

Irina A. Vasilyeva – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases. ORCID: 0000-0002-0637-7955

Ivan V. Shashenkov – Assistant of Professor, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0003-0233-7072

Diagnosis, course and outcomes of tuberculosis comorbidity, opportunistic respiratory infections and COVID-19 in patients with late-stage HIV infection with immunodeficiency

Anastasiia V. Mishina^{1,2}, Vladimir Yu. Mishin^{✉3}, Irina A. Vasilyeva³, Ivan V. Shashenkov¹

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the diagnostic features, course and outcomes of tuberculosis comorbidity, opportunistic respiratory infections and COVID-19 in patients with advanced stages of HIV infection with immunodeficiency.

Materials and methods. The prospective two-year follow-up included 58 patients aged 26–56 years who were randomized into 2 groups. Group 1 consisted of 29 patients with comorbidity of tuberculosis, opportunistic respiratory infections and COVID-19, stage 4 of HIV infection in the progressive phase and in the absence of ART, and group 2 consisted of 29 similar patients selected according to the “copy – pair” principle and completely identical to patients in group 1, but without COVID-19. To detect mycobacterium tuberculosis, the respiratory tract material was seeded on a dense Levenshtein–Jensen medium both in the automated BACTEC MGIT 960 system and with the determination of drug resistance to anti-tuberculosis drugs. Bacteriological, virological, immunological methods and a polymerase chain reaction of diagnostic material from the respiratory tract were used to detect the pathogens of opportunistic respiratory infections. To diagnose COVID-19, SARS-CoV-2 RNA amplification with reverse transcription and real-time fluorescence polymerase chain reaction detection of respiratory tract material (nasopharyngeal and oropharyngeal swabs, sputum and endotracheal aspirate) was used. Statistical data processing was carried out using the Microsoft Office Excel 2019 program, with the calculation of the average indicator in the group and the standard error of the average confidence interval.

Results. The comorbidity of tuberculosis, opportunistic respiratory infections and COVID-19 in patients with advanced HIV infection is characterized by severe immunodeficiency and generalization of tuberculosis with multiple extrapulmonary lesions and high levels (more than 70%) MDR and XDR. This determines the similarity of clinical manifestations and the visualization of CT changes in this comorbidity, which makes it difficult to distinguish them due to the simultaneous layering of several pathologies with the same type of clinical and computed tomographic manifestations. After 2 years of follow-up, no clinical cure has been established in all patients. Significant improvement in patients in groups 1 and 2 was found in 24.1 and 20.7% of cases, respectively, progression in 31.0 and 41.4%, and death in 41.3 and 37.9%. Progression and death are associated with lack of adherence to treatment, drug addiction, severe and generalized tuberculosis, and the progression of acute respiratory viral infections.

Conclusion. Patients with comorbidity of tuberculosis, opportunistic respiratory infections and COVID in the late stages of HIV infection with immunodeficiency represent a high risk group for severe course and death, due to not only comorbid disease, but also social maladjustment and lack of commitment to examination and treatment, this requires mandatory organization of an active examination of such patients to establish a diagnosis in tuberculosis treatment rooms. HIV-infected people in Tuberculosis dispensary for the purpose of their emergency hospitalization and isolation for adequate comprehensive treatment and reduction of mortality in this heavy contingent of patients.

Keywords: comorbidity, tuberculosis, opportunistic respiratory infections, COVID-19, HIV infection, immunodeficiency, microbiological diagnostics, molecular genetic diagnostics, immunological diagnostics, radiation diagnostics

For citation: Mishina AV, Mishin VYu, Vasilyeva IA, Shashenkov IV. Diagnosis, course and outcomes of tuberculosis comorbidity, opportunistic respiratory infections and COVID-19 in patients with late-stage HIV infection with immunodeficiency. *Consilium Medicum*. 2025;27(3):153–158.

DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203187

кие проявления и течение ВИЧ-инфекции или ТБ. Коморбидность ТБ, ОИОД и COVID-19 создала определенные проблемы у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД в плане диагностики, оценки клиническо-рентгенологических проявлений, особенностей течения, своевременного адекватного этиологического лечения и исходов. Ведение данной категории пациентов требует новых знаний по особенностям клинико-рентгенологических проявлений, диагностики, течения, комплексного лечения и исходов коморбидного заболевания, а также мер индивидуальной и коллективной защиты, при этом публикации, посвященные диагностике, течению и исходам данной коморбидности, совершенно не представлены в отечественной и зарубежной литературе.

Цель исследования – изучить особенности диагностики, течения и исходов коморбидности ТБ, ОИОД и COVID-19 у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД.

Материалы и методы

Работа проведена на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», клинической базе кафедры ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы и ФГБУ НИИЦ ФПИ.

Представлены материалы проспективного когортного исследования и динамического двухлетнего наблюдения 58 больных, которые разделены на две группы: 1-ю (основ-

ную) и 2-ю группу (сравнения). Первую группу составили 29 пациентов с коморбидностью ТБ органов дыхания (ТОД), с выделением микобактерий ТБ (МБТ), ОИОД и COVID-19 и развитием коронавирусной пневмонии (КВП), 4В-стадий ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ) в возрасте 26–56 лет, мужчин – 19 (65,5±8,8%) и женщин – 10 (34,5±8,8%). Во 2-ю группу вошли 29 аналогичных больных, отобранных по принципу «копия – пара» и полностью идентичных больным 1-й группы с практически сходными возрастными, гендерными, социальными и клинико-лабораторными параметрами, но без COVID-19. В обеих группах ТОД сочетался с внелегочным ТБ различной локализации.

Культура МБТ у больных получена из диагностического материала респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биопсийный материал, полученный при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь, моча, кал и пункции периферических лимфатических узлов) при посеве на плотную среду Левенштейна–Йенсена в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960 и с определением лекарственной устойчивости полученной культуры к противотуберкулезным препаратам (ПТП) методом абсолютных концентраций [24, 25].

Для выявления возбудителей ОИОД, таких как микобактериоз легких, вызываемый *Mycobacterium non-tuberculosis*, бактериальная пневмония – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*,

атипичная пневмония – *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, кандидозная пневмония – *Candida albicans* и вирусная пневмония – *Herpesvirus Simplex* 1-го типа или *Cytomegalovirus Human*, применялись бактериологические, вирусологические, иммунологические методы и полимеразная цепная реакция (ПЦР) диагностического материала из респираторного тракта, полученного при бронхоальвеолярном лаваже и бронхоскопии [26]. Полученные культуры *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и *L. pneumophila* исследовались на лекарственную устойчивость к антибиотикам широкого спектра действия – АШСД (диско-диффузионным методом или методом серийных разведений).

Для этиологической диагностики COVID-19 и КВП применялась амплификация РНК SARS-CoV-2 с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией методом ПЦР в реальном времени материала из респираторного тракта (мазки из носо- и ротоглотки, мокрота и эндотрахеальный аспират) [27].

Всем пациентам проводились комплексное клиническое, лабораторное, иммунологическое (определение количества CD4+ лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии и вирусной нагрузки по количеству копий РНК ВИЧ в периферической крови) и лучевые исследования, включавшие компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование внутренних органов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2019 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала. Критерий достоверности p определялся по таблице Стьюдента. Различия между средними арифметическими показателями считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

У всех 58 больных 1 и 2-й группы ВИЧ-инфекция оказалась первым заболеванием, и на момент диагностики у 42 (72,4±5,9%) пациентов установлен парентеральный путь заражения и у 16 (27,6±5,9%) – половой. Все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению, и практически не принимали АРВТ. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностированы сопутствующие заболевания: вирусный гепатит В или С и у 39 хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (67,2±6,2%).

ТОД у 58 больных выявлен через 6–9 лет от момента диагностики ВИЧ-инфекции при обращении с симптомами остро воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи и подтвержден при комплексном обследовании в противотуберкулезном диспансере, где в диагностическом материале респираторного тракта обнаружены МБТ. При этом социальный статус пациентов практически не изменился, они продолжали оставаться наркозависимыми, болели вирусным гепатитом В или С, но случаи ХОБЛ выросли до 89,6±4,0% (у 52 человек).

Больные госпитализированы в туберкулезную больницу в специализированное отделение для больных ТБ и ВИЧ-инфекцией, где в приемном отделении у 29 пациентов 1-й группы диагностирован COVID-19, их изолировали в обсервационное отделение – «красную зону». Двадцать девять больных 2-й группы, у которых не диагностирован COVID-19, госпитализировали в отделение больных ТБ и ВИЧ-инфекцией.

Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови (M±m)

Количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови	1-я группа (n=29), абс. (%)	2-я группа (n=29), абс. (%)	p
50–30	3 (10,3±5,6)	4 (13,8±6,4)	>0,05
29–20	9 (31,0±8,5)	10 (34,5±8,8)	
19–10	10 (34,5±8,8)	9 (31,0±8,5)	
<9	7 (24,1±7,9)	6 (20,7±7,5)	

Как следует из табл. 1, в наблюдаемых группах количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови практически не различалось. В 1-й группе количество CD4+ лимфоцитов в диапазоне 50–30 клеток в 1 мкл крови наблюдалось у 10,3% больных, 29–20 – у 31,0%, 19–10 – у 34,5% и менее 9 – у 25,9%, а во 2-й группе соответственно у 13,8, 34,5, 31,0 и 20,7% ($p > 0,05$). Среднее количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови также оказалось одинаковым и составляло у больных 1-й группы 24,1±0,64 клеток, а во 2-й группе – 29,7±0,54 ($p > 0,05$). При этом вирусная нагрузка у больных в обеих наблюдаемых группах составляла более 500 тыс. РНК ВИЧ копий/мл крови.

Полученные результаты количества CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови 50 клеток и ниже со средним количеством CD4+ клеток в 1 мкл крови, не превышающем 30 клеток, и при вирусной нагрузке более 500 тыс. РНК ВИЧ копий/мл крови у пациентов 1 и 2-й группы определяют выраженный ИД и соответствуют IVB-стадии ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ.

Таким образом, больные при коморбидности ТБ, ОИОД и COVID-19 с IVB-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл и вирусной нагрузке в крови не отличаются от пациентов без COVID-19, что определяет однотипность низкого иммунного ответа, сходство клинико-рентгенологически проявлений и высокую частоту риска развития ОИОД.

У больных 1 и 2-й группы ТОД сочетался с генерализацией ТБ с множественными внелегочными специфическими поражениями, подтвержденными выделением МБТ в диагностическом материале из различных органов. При этом в 1-й группе два органа поражены у 14 пациентов, три – у 7, четыре – у 2 и пять – у 2, а во 2-й группе: два органа – у 12, три – у 8, четыре – у 1 и пять – у 2 ($p > 0,05$). Наиболее частыми внелегочными локализациями ТБ в наблюдаемых группах стали внутригрудные лимфатические узлы и плевра у всех больных, кишечник и брыжеечные лимфатические узлы (у 16 – 1-й группы и у 17 – 2-й) и периферические лимфатические узлы (у 18 и 18). Довольно часто встречался ТБ центральной нервной системы (у 6 и 5) и мочеполовой системы (у 7 и 8). Несколько реже отмечался ТБ селезенки (у 4 и 3) и костей и суставов (у 4 и 5). Поражения щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха встречались у единичных пациентов.

Следовательно, у больных при коморбидности ТБ ОИОД и COVID-19 с IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ имеет место генерализация ТБ с множественными внелегочными поражениями, что практически не отличается от пациентов без COVID-19, это в значительной степени определяет тяжелое течение коморбидной патологии при выраженном ИД.

При микробиологическом и ПЦР-исследовании диагностического материала из респираторного тракта также выявлены возбудители ОИОД.

Диагноз ОИОД и частота их возбудителей у больных в наблюдаемых группах представлены в табл. 2.

Как показано в табл. 2, частота различных оппортунистических инфекций легких (ОИЛ) и частота их возбудителей у больных в наблюдаемых группах существенно не различались.

Бактериальная пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, диагностирована в 1-й группе у 34,5%, а во 2-й – у 27,6% больных, вызванная *H. influenzae*, – соответственно у 24,1 и 20,6%, вызванная *S. aureus*, – соответственно у 13,8 и 17,2% ($p>0,05$); атипичная пневмония, вызванная *L. Pneumophila*, – соответственно у 20,6 и 17,2% ($p>0,05$), вызванная *M. pneumoniae*, – соответственно у 17,2 и 13,8% ($p>0,05$), вызванная *C. pneumoniae*, – соответственно у 13,8 и 17,8% ($p>0,05$). Пневмоцистная пневмония, вызванная *P. jiroveci*, диагностирована в 1-й группе у 24,1% больных, а во 2-й – у 20,6% ($p>0,05$), кандидозная пневмония – соответственно у 31,0 и 34,5% ($p>0,05$), вирусная пневмония, вызванная *Herpes virus simplex* 1-го типа, – соответственно у 26,7 и 24,1% ($p>0,05$), *Cytomegalovirus hominis*, – соответственно у 20,6 и 17,2% ($p>0,05$) и микобактериоз легких, вызванный *M. avium complex*, – соответственно у 31,0 и 27,6% ($p>0,05$). При этом сочетание двух ОИЛ встречалось у 12 больных 1-й группы и 11 – 2-й, а сочетание трех – соответственно у 3 и 4.

Таким образом, у больных при коморбидности ТБ и COVID-19 с IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ диагностированы и другие ОИОД с той же частотой, что и у пациентов без COVID-19, что определяет сходство клинико-рентгенологических проявлений и затрудняет их различие ввиду одновременного наложения сразу нескольких патологий с различными клиническими проявлениями, требующими комплексной этиологической диагностики конкретных болезней.

Клиническая картина болезни у больных 1 и 2-й группы практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невралгией, энцефалопатией, сердцебиением, бледностью кожных покровов, лихорадкой, ознобом и показателями воспаления в лабораторных анализах, характерных для септического состояния. Это сочеталось также с симптомами поражения других органов и систем.

Клинические картины воспалительных изменений респираторной системы у больных 1 и 2-й группы также существенно не различались и характеризовались одышкой, кашлем, выделением слизисто-гноющей мокроты и наличием разнокалиберных хрипов в легких. Следует отметить, что у пациентов 1-й группы кашель оказался более выражен, мокрота имела слизисто-гноющий характер с кровохарканьем, имелись бронхоспазм и нарастающая легочно-сердечная недостаточность, а в ряде случаев отмечались кожные высыпания, аносмия, дисгевзия и нейросенсорная потеря слуха, гипоксемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозы и тромбоэмболии, а иногда – синдром Гийена-Барре. Однако подобные клинические проявления с различной частотой встречались и у пациентов без COVID-19, что в значительной степени обусловлено выраженным ИД и развитием ОИОД.

На КТ ОГК у больных в наблюдаемых группах визуализируется комплекс одновременного сочетания четырех патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии. Синдром диссеминации представлен очагами различных размеров (от мелких до крупных) и интенсивности (от низкой до высокой) с тенденцией к сливанию и образованию инфильтратов немоногогенного характера с деструкцией легочной ткани и бронхогенным обсеменением. Синдром поражения плевры проявлялся уплотнением междолевой и париетальной плевры, а более чем у 1/2 пациентов – с развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. Синдром усиления и деформации легочного рисунка имел «сетчатый» характер вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, развитием кистозно-дистрофических изменений и участками консолидации по типу «матового стекла». Синдром аденопатии представлен дву-

Таблица 2. Распределение больных в наблюдаемых группах по диагнозу «острые болезни органов дыхания» и их возбудителям (M±m)

Диагноз ОИЛ	Возбудитель ОИЛ	1-я группа (n=29), абс. (%)	2-я группа (n=29), абс. (%)	p
Бактериальная пневмония	<i>S. pneumoniae</i>	10 (34,5±8,8)	8 (27,6±8,2)	>0,05
	<i>H. influenzae</i>	7 (24,1±7,9)	6 (20,6±7,5)	
	<i>S. aureus</i>	4 (13,8±6,4)	5 (17,2±8,5)	
Атипичная пневмония	<i>L. pneumophila</i>	6 (20,6±7,5)	5 (17,2±8,5)	
	<i>M. pneumoniae</i>	5 (17,2±8,5)	4 (13,8±6,4)	
	<i>C. pneumoniae</i>	4 (13,8±6,4)	5 (17,2±8,5)	
Пневмоцистная пневмония	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	7 (24,1±7,9)	6 (20,6±7,5)	
Кандидозная пневмония	<i>C. albicans</i>	9 (31,0±8,5)	11 (34,5±9,0)	
Вирусная пневмония	<i>Herpesvirus Simplex</i> 1-го типа	8 (27,6±8,3)	7 (24,1±7,9)	
	<i>Cytomegalovirus hominis</i>	6 (20,6±7,5)	5 (17,2±8,5)	
Микобактериоз легких	<i>Mycobacterium avium complex</i>	9 (31,0±8,5)	8 (27,6±8,2)	

Таблица 3. Распределение больных в наблюдаемых группах по частоте и характеру лекарственной чувствительности МБТ к ПТП (M±m)

Лекарственная чувствительность МБТ к ПТП	1-я группа (n=29), абс. (%)	2-я группа (n=29), абс. (%)	p
Чувствительность ко всем ПТП	–	–	–
Монорезистентность	–	–	–
Полирезистентность	8 (27,6±8,3)	6 (20,7±7,5)	>0,05
МЛУ	13 (44,8±98,2)	15 (51,7±9,3)	
ШЛУ	8 (27,6±8,3)	8 (27,6±8,3)	

сторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии.

В этих случаях не последнюю роль играло наложение одновременно нескольких патологий и изменений, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД, в том числе связанных непосредственно с самой ВИЧ-инфекцией в виде лимфоидной интерстициальной пневмонии и неспецифической интерстициальной пневмонии, дающих на КТ ОГК синдром «матового стекла», первичной легочной гипертензией и высокой частотой ХОБЛ, ведущей к развитию эмфиземы и кистозно-дистрофических изменений, и при этом не исключается развитие подобных изменений, связанных с проявлениями COVID-19 и отдельных ОИОД.

При этом площади поражения легких у больных 1 и 2-й групп составляли 80–100% и были практически сопоставимыми. Дифференцировать данные изменения на КТ ОГК по конкретным патологиям не представлялось возможным ввиду сходства КТ-признаков, при этом диагностика возможна только при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом установлении этиологии возбудителей ТБ, ОИОД, COVID-19 и ВИЧ-инфекции.

Частота и характер лекарственной чувствительности МБТ к ПТП у больных в наблюдаемых группах представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, в наблюдаемых группах МБТ, чувствительные ко всем ПТП и монорезистентные, не выявлялись, а полирезистентные в 1-й группе встречались у 27,6% и во 2-й – у 20,7% ($p>0,05$).

Наибольшее число больных в наблюдаемых группах МБТ имели множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) к сочетанию изониазида и рифампицина с другими ПТП и широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ) к

Таблица 4. Исходы коморбидности в наблюдаемых группах

Исходы коморбидности ТБ, ОИОД и COVID-19 на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД, абс. (%)	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=29)	P
Значительное улучшение	7 (24,1±7,9)	6 (20,7±7,5)	>0,05
Прогрессирование	10 (31,0±8,5)	12 (41,4±9,1)	
Летальный исход	12 (41,3±9,1)	11 (37,9±9,0)	

сочетанию изониазида, рифампицина, фторхинолонам (левофлоксацин и моксифлоксацин) и инъекционным ПТП (канамицин, амикацин и капреомицин). МЛУ в 1-й группе выявлена в 44,8% случаев и во 2-й – в 51,7%, а ШЛУ соответственно в 27,6 и 27,6% ($p>0,05$).

Следовательно, у больных при коморбидности ТБ, острых болезней органов дыхания и COVID-19 (с развитием КВП) с IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ в 85–90% случаев выявляются МЛУ и ШЛУ МБТ к ПТП, что аналогично пациентам без COVID-19.

При исследовании резистентности *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и *L. pneumophila* – возбудителей бактериальной пневмонии – установлено, что у 18 больных 1-й группы и 13 – 2-й с бактериальной пневмонией *S. pneumoniae* и *H. influenzae* оказались множественно резистентными к β -лактамам антибиотикам, тетрациклину, эритромицину, Левомецитину и другим АШСД, а также к препаратам, применяемым для лечения ТБ и микобактериоза: рифампицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, амоксицилину клавуланату, кларитромицину и меропенему. В то же время у 4 пациентов 1-й группы и 5 – 2-й *S. aureus* оказались MRSA и резистентные к тем же препаратам.

Следовательно, у больных с коморбидностью ТБ, ОИОД и COVID-19 с IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ перед назначением химиотерапии ТБ, антибактериального лечения бактериальной пневмонии и микобактериоза легких необходимо обязательное определение конкретной лекарственной устойчивости ко всем ПТП и АШСД для строго индивидуализированного лечения данного контингента больных.

Исходы коморбидности у больных в наблюдаемых группах по материалам двухлетнего наблюдения представлены в табл. 4.

Как представлено в табл. 4, у больных 1 и 2-й группы через 2 года наблюдения клинического излечения не установлено. Значительное улучшение достигнуто только при применении АРВТ и адекватной химиотерапии ТБ и ОИОД и характеризовалось снижением уровня ИД и вирусной нагрузки, а также улучшением клинического состояния, уменьшением интоксикации, воспалительных изменений респираторной системы и частичным рассасыванием патологических изменений в легких, что установлено у пациентов 1-й группы в 24,1% случаев и 2-й – в 20,7% ($p>0,05$).

Прогрессирование установлено в 1-й группе у 31% больных и во 2-й – у 41,4% ($p>0,05$) и летальный исход соответственно у 41,3 и 37,9% ($p>0,05$). Прогрессирование и летальный исход связаны с отсутствием приверженности лечению, наркозависимостью, тяжелым и генерализованным ТБ и прогрессированием ОИОД.

Обсуждение

Коморбидность ТБ, ОИОД и COVID-19, а также без COVID-19, с IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ диагностируется у пациентов через 6–9 лет после установления ВИЧ-инфекции в репродуктивном и продуктивном возрасте, не работающих, не имеющих семьи, страдающих наркозависимостью, употребляющих алкогольные напитки и курящих табачные изделия, с сопутствующим вирусным гепатитом В или С и ХОБЛ. У этих пациентов заболевание

характеризуется выраженным ИД (количеством CD4+ лимфоцитов менее 50 клеток в 1 мкл крови и со средним показателем, не превышающим 30 клеток в 1 мкл крови), генерализацией ТБ с внелегочными поражениями при высоком уровне (более 70%) МЛУ и ШЛУ МБТ и наличием ОИОД, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. albicans*, *P. jiroveci*, *M. nontuberculosis (avium complex)*, *Herpes simplex virus* 1-го типа, *Cytomegalovirus hominis*.

Клиническая картина у всех больных, характеризующаяся синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, практически одинакова и неспецифична при наличии и отсутствии COVID-19. При рентгенологическом и КТ ОГК клетки визуализируются синдромом диссеминации, ограниченных затемнений, аденопатии и патологии легочного рисунка, связанный с наслоением нескольких болезней, в том числе и непосредственно ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях с ИД. Дифференцировать данные болезни по клиническим и лучевым методам исследования не представляется возможным, так как у пациентов с наличием и отсутствием COVID-19 при ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД в иммунологических и в клиничко-рентгенологических проявлениях различия практически нет.

При комплексном лечении через 2 года наблюдения у больных в наблюдаемых группах клинического излечения не установлено. У больных 1-й группы значительное улучшение наступило в 24,1% случаев и у пациентов 2-й группы – 20,7% ($p>0,05$), прогрессирование отмечалось соответственно в 31,0 и 41,4% ($p>0,05$) и летальный исход соответственно в 41,3 и 37,9% ($p>0,05$) случаев. Прогрессирование и летальный исход связаны с отсутствием приверженности лечению, наркозависимостью, тяжелым и генерализованным ТБ и прогрессировании ОИОД.

Заключение

Больные с коморбидностью ТБ, ОИОД и COVID на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД представляют высокую группу риска тяжелого течения и летального исхода ввиду не только коморбидного заболевания, но и социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению. Это требует в обязательном порядке организовать активное обследование больных ТБ и ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних ее стадиях и при отсутствии АРВТ, для установления диагноза ОИОД, COVID-19, а возможно, и других вирусных респираторных заболеваний, в кабинетах противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в противотуберкулезном диспансере с целью их экстренной госпитализации и изоляции для своевременного комплексного лечения и снижения летальности данного тяжелого контингента больных.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (протокол №572 от 27.08.2024). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Russian University of Medicine (protocol №572, 27.08.2024). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

Литература/References

1. Вознесенский С.Л., Ермак Т.Н., Коженикова Г.М., Абрамова Е.В. Сочетанные вторичные заболевания у ВИЧ-инфицированных больных. *Инфекционные болезни.* 2022;20(2):97-103 [Voznesenskiy SL, Ermak TN, Kozhenikova GM, Abramova EV. Multiple opportunistic infections in HIV-infected patients. *Infectious Diseases.* 2022;20(2):97-103 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2022-2-97-103
2. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa 579. DOI:10.1093/cid/ciaa579
3. Hopkins J. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV.* 2020;1-9.
4. Jiang H, Zhou Y, Tang W. Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic. *Lancet HIV.* 2020;7(5):308-9. DOI:10.1016/S2352-3018(20)30105-3
5. Cabello A, Zammaro B, Nistal S, et al. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study. *Int J Infect Dis.* 2021;102:310-5.
6. Hoffmann C, Casado JL, Härter G, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Medicine.* 2021;22(5):372-8. DOI:10.1111/hiv.13037
7. Гаус А.А., Климова Н.В. Рентгеноморфологические особенности течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2021;13(2):77-84 [Gaus AA, Klimova NV. Rentgenomorphological features of the course of COVID-19 and HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppression.* 2021;13(2):77-84 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2021-13-2-77-84
8. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., и др. Клиническое течение и подходы к терапии больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и COVID-19). *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2021;4(4):20-4 [Kravchenko AV, Kuimova UA, Kanestri VG, et al. Clinical course and approaches to therapy of patients with combined infection (HIV infection and COVID-19). *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2021;4(4):20-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.4.20-4
9. Мазус А.И., Нагибина М.В., Бессараб Т.П., и др. COVID-19/ВИЧ коинфекция: характеристика пациентов Московского мегаполиса. *Терапия.* 2021;4(18):24 [Mazus AI, Nagibina MV, Bessarab TP, et al. COVID-19/HIV coinfection: characteristics of patients in the Moscow metropolis. *Therapy.* 2021;4(18):24 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2021.4.18-24
10. Еремушкина Я.М., Кускова Т.К., Филиппов П.Г., и др. Особенности течения сочетанной инфекции COVID-19 и ВИЧ. *Врач.* 2022;33(5):18-23 [Eremushkina YaM, Kuskova TK, Filippov PG, et al. Features of the course of combined COVID-19 and HIV infection. *Vrach.* 2022;33(5):18-23 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2022-05-04
11. Долгова Н.Н., Рындич А.А., Суладзе А.Г., и др. Некоторые клинические и эпидемиологические аспекты COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2022;11(1):41-6 [Dolgova NN, Ryndich AA, Suladze AG, et al. Some clinical and epidemiological aspects of COVID-19 in people living with HIV. *Infectious Diseases: News, Opinions, Education.* 2022;11(1):41-6 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2022-11-1-41-6
12. Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., и др. Течение COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2022;14(1):107-14 [Kapustin DV, Krasnova EI, Khokhlova NI, et al. The course of COVID-19 in patients with HIV infection and morphological changes in the lungs in combination with SARS-CoV-2 and secondary infections. *HIV Infection and Immunosuppression.* 2022;14(1):107-14 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2022-14-1-107-114
13. Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время эпидемии COVID-19. *ВИЧ и иммуносупрессии.* 2022;14(4):30-5 [Tsybikova EB. Tuberculosis combined with HIV infection in Russia in the period before and during the COVID-19 epidemic. *HIV and Immunosuppression.* 2022;14(4):30-5 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35
14. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», 2020. Режим доступа: <https://kurskokpdt.ru/news-post200.html?slid=m7c149iwrn412465633>. Ссылка активна на 13.01.2025 [Temporary methodological recommendations for the provision of tuberculosis care in the context of the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19). All-Russian public organization "Russian Society of Phthisiologists", 2020. Available at: <https://kurskokpdt.ru/news-post200.html?slid=m7c149iwrn412465633>. Accessed: 13.01.2025 (in Russian)].
15. Khurana AK, Aggarwal D. The (in)significance of TB and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):200-5. DOI:10.1183/13993003.02105-2020
16. Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д., и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2020;117(1):79-84 [Azotseva OV, Gritsyuk AV, Gemaeva MD, et al. HIV infection and tuberculosis as the most complex variant of comorbidity. *Bulletin of the Novgorod State University.* 2020;117(1):79-84 (in Russian)]. DOI:10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84
17. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001398. DOI:10.1183/13993003.01398-2020
18. Mousquer GT, Peres A, Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 Co-infection: The phantom menace. *Tuberculosis (Edinb).* 2020;126(17):2001708. DOI:10.1016/j.tube.2020.102020
19. Stochino C, Villa S, Zucchi P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001708. DOI:10.1183/13993003.017082020
20. Старшинова А.А., Довгалик И.Ф. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. *Тихоокеанский журнал.* 2021;1(1):10-4 [Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Tuberculosis in the structure of comorbid pathology in patients with COVID-19. *Pacific Journal.* 2021;1(1):10-4 (in Russian)]. DOI:10.34215.1609-1175-2021-1-10-14
21. Кульчавеня Е.В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения. *Consilium Medicum.* 2021;23(7):585-9 [Kulchavenya EV. Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course. *Consilium Medicum.* 2021;23(7):585-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.7.201134
22. Альжанов П.С., Пятибратова А.В., Краснов Д.В., и др. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез. *Туберкулез и болезни легких.* 2022;100(4):14-21 [Alzhanov PS, Pyatibratova AV, Krasnov DV, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19 in patients with a combination of HIV infection + tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;100(4):14-21 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-4-14-21
23. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021. *Туберкулез и болезни легких.* 2022;100(3):6-12 [Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. The epidemic situation of tuberculosis during the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;100(3):6-12 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
24. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М. – Тверь: Триада, 2014. [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei. Moscow – Tver: Triada, 2014 (in Russian)].
25. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». 2022. Режим доступа: [https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/KR_A15-A19\(vzroslye\)28.02.2024/-.pdf](https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/KR_A15-A19(vzroslye)28.02.2024/-.pdf). Ссылка активна на 13.01.2025 [Clinical guidelines. Tuberculosis in adults. All-Russian public organization "Russian Society of Phthisiologists". National association of non-profit organizations of phthisiologists "Association of Phthisiologists". 2022. Available at: [https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/KR_A15-A19\(vzroslye\)28.02.2024/-.pdf](https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/KR_A15-A19(vzroslye)28.02.2024/-.pdf). Accessed: 13.01.2025 (in Russian)]
26. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, Национальная вирусологическая ассоциация. Утверждены Минздравом РФ. 2020. Режим доступа: https://aids43.ru/doc/KP79_VICH_vzroslye_2020/-.pdf. Ссылка активна на 13.01.2025 [Clinical guidelines. HIV infection in adults. National Association of Specialists in the Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection, National Virological Association. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available at: https://aids43.ru/doc/KP79_VICH_vzroslye_2020/-.pdf. Accessed: 13.01.2025 (in Russian)].
27. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022). Режим доступа: <https://base.garant.ru/405943095/> Ссылка активна на 13.01.2025 [Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (09.12.2022). Available at: <https://base.garant.ru/405943095/> Accessed: 13.01.2025 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:
21.02.2025
Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
27.05.2025

Эффективность и безопасность комбинированной терапии термическим гелиоксом и оксидом азота при неинвазивной вентиляции у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией

Л.В. Шогенова✉

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

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии термическим гелиоксом (t-He/O₂) и оксидом азота (NO) на фоне неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [3-я группа по классификации Всемирной организации здравоохранения].

Материалы и методы. В исследование включены 180 пациентов (GOLD C/D), разделенных на 4 группы: 1-ю (t-He/O₂+НИВЛ), 2-ю (NO+НИВЛ), 3-ю (t-He/O₂+NO+НИВЛ), 4-ю (контрольную, в которой применяли только НИВЛ). Оценивали клинические, газообменные и гемодинамические показатели.

Результаты. Комбинированная терапия (группа 3) показала наибольшую эффективность: снижение частоты дыхательных движений до 16,2±0,9 вдоха в 1 мин, парциального напряжения углекислого газа артериальной крови (PaCO₂) – до 41,7±2,9 мм рт. ст., увеличение парциального напряжения кислорода артериальной крови (PaO₂) до 80,8±8,9 мм рт. ст., повышение толерантности к нагрузке (тест с шестиминутной ходьбой: +805±156%). В контрольной группе улучшения были минимальны.

Заключение. Сочетание t-He/O₂ и NO с НИВЛ безопасно и эффективнее монотерапии или только НИВЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, термический гелиокс, оксид азота, неинвазивная вентиляция легких

Для цитирования: Шогенова Л.В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии термическим гелиоксом и оксидом азота при неинвазивной вентиляции у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. Consilium Medicum. 2025;27(3):159–164. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203177

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of combined therapy with thermal heliox and nitric oxide during noninvasive ventilation in patients with acute chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary hypertension

Ludmila V. Shogenova✉

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

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of combination therapy of thermal heliox (t-He/O₂) and nitric oxide (NO) in patients with acute chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension (PAH) [group III PAH according to the classification of the World Health Organization].

Materials and methods. The study included 180 patients (GOLD C/D) divided into four groups: Group 1 (t-He/O₂ + non-invasive ventilation – NIV), Group 2 (NO + NIV), Group 3 (t-He/O₂ + NO + NIV), and Group 4 (control, receiving NIV alone). Clinical, gas exchange, and hemodynamic parameters were evaluated.

Results. Combined therapy (Group 3) demonstrated the highest efficacy: respiratory rate decreased to 16.2±0.9 breaths/min, partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO₂) reduced to 41.7±2.9 mm Hg, partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) increased to 80.8±8.9 mm Hg, and exercise tolerance improved (six-minute walk test [6MWT]: +805±156%). Minimal improvements were observed in the control group.

Conclusion. The combination of t-He/O₂ and NO with NIV is safe and more effective than monotherapy or NIV alone.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, thermal heliox, nitric oxide, noninvasive ventilation

For citation: Shogenova LV. Efficacy and safety of combined therapy with thermal heliox and nitric oxide during noninvasive ventilation in patients with acute chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2025;27(3):159–164. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203177

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) вне зависимости от степени тяжести представляет собой хро-

ническое воспалительное заболевание преимущественно дистального отдела дыхательных путей (ДП) – бронхит, деградацию эластических волокон альвеол – эмфизему.

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Шогенова Людмила Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: Luda_Shog@list.ru

✉ **Ludmila V. Shogenova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). E-mail: Luda_Shog@list.ru; ORCID: 0000-0001-9285-9303

Клиническими проявлениями ХОБЛ являются малопродуктивный кашель, одышка и снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) [1].

Основной причиной обращения больных в стационар за неотложной медицинской помощью является обострение ХОБЛ [2]. Частые обострения приводят к ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний, значимому снижению качества жизни [3].

Основной причиной смерти больных ХОБЛ является тяжелое обострение с развитием гиперкапнической дыхательной недостаточности (ДН) и респираторного ацидоза, вторичной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [4].

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) – единственный доказанный метод лечения данной группы пациентов с ХОБЛ, который позволяет снизить летальность [1]. НИВЛ снижает число больных, которым требуется проведение искусственной ВЛ, однако не позволяет избежать эндотрахеальной интубации примерно у 25% пациентов [5, 6]. В связи с этим любая вспомогательная терапия, способная повысить эффективность НИВЛ, будет нецелесообразной и полезной. Одним из таких подходов может быть ингаляция термическим гелиоксом (t-He/O₂) и оксидом азота (NO).

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии t-He/O₂ и NO на фоне НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ (3-я группа ЛАГ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения).

Материалы и методы

Проведено рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование. Обследованы 238 пациентов с обострением ХОБЛ категорий С и D по критериям GOLD (2021–2023 гг.), поступивших в отделение анестезиологии и реанимации и 1, 2-е пульмонологические отделения ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». В ходе скринингового обследования, включающего определение частоты дыхательных движений (ЧДД), уровня насыщения крови кислородом (SpO₂), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), систолического давления в легочной артерии (СДЛА), водородного показателя (pH) артериальной крови, парциального напряжения кислорода артериальной крови (PaO₂), парциального напряжения углекислого газа артериальной крови (PaCO₂), а также компьютерную томографию (КТ) легких, отобраны 180 пациентов (123 мужчины, средний возраст – 71,8±5,6 года; 57 женщин, средний возраст – 74,2±4,3 года), соответствующих критериям включения в исследование.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз ХОБЛ категорий С и D по критериям GOLD (2021–2023 гг.);
- pH 7,25–7,35;
- гипоксемическая (PaO₂<60 мм рт. ст.)/гиперкапническая (PaCO₂>45 мм рт. ст.) ДН при FiO₂ 21%;
- признаки дисфункции дыхательных мышц (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс);
- СДЛА>25 мм рт. ст.

Критерии исключения из исследования:

- выраженные нарушения сознания (оценка по шкале Глазго <10 баллов);
- СДЛА≤25 мм рт. ст.;
- признаки нестабильной гемодинамики (систолическое АД<90 мм рт. ст., ЧСС<50 или >160 уд/мин);
- положительные результаты теста на РНК коронавируса SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции, на момент включения в исследование.

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию основного заболевания (согласно рекомендациям GOLD [2021–2023 гг.]), респираторную поддержку (НИВЛ в

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп: исходные значения антропометрических показателей и индекса курения (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель	Группы				P
	1-я (n=45)	2-я (n=45)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	
Проводимая терапия	t-He/O ₂ +НИВЛ	NO+НИВЛ	t-He/O ₂ +NO+НИВЛ	НИВЛ	
	Стандартная медикаментозная терапия GOLD (2021–2023 гг.) + НИВЛ в режиме BiPAP ST>15 ч в сутки + ДКТ>15 ч в сутки				
Возраст, лет	70 [67; 75]	73 [68; 75]	72 [68; 77]	69 [64; 75]	>0,05
Пол, м./ж.	28/17	30/15	27/18	32/13	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [25; 33]	30 [26; 33]	29 [25; 33]	27 [23; 31]	>0,05
Индекс курения, пачек-лет	36 [31; 38]	40 [36; 48]	37 [35; 43]	40 [37; 44]	<0,05

режиме BiPAP ST 22–24/6–8 см H₂O), кислородотерапию через носовую канюлю. Пациентов, включенных в исследование, рандомизировали на 4 группы. В 1-й группе (n=45: 21 мужчина, средний возраст – 71,4±5,2 года; 24 женщины, средний возраст – 73,1±4,1 год) они получали ингаляции t-He/O₂ в течение 60 мин в день (3 раза в день по 20 мин), температура смеси составляла 60–65°C, значение FiO₂ подбирали для поддержания SpO₂ в диапазоне 95–97% на фоне стандартной медикаментозной терапии и НИВЛ в течение более 15 ч в день. Во 2-й группе (n=45: 20 мужчин, средний возраст – 69,8±1,7 года; 25 женщин, средний возраст – 72,5±2,1 года) получали ингаляции NO в дозе 75–80 ppm в течение 90 мин в день на фоне стандартной медикаментозной терапии и НИВЛ в течение более 15 ч в день. В 3-й группе (n=45: 27 мужчин, средний возраст – 71,2±4,8 года; 18 женщин, средний возраст – 69,3±2,1 года) на фоне стандартной медикаментозной терапии и НИВЛ в течение более 15 ч в день пациенты получали сначала ингаляции t-He/O₂ в течение 60 мин в день (3 раза в день по 20 мин) [температура смеси составляла 55–65°C, значение FiO₂ подбирали для поддержания SpO₂ в диапазоне 95–97%], а затем ингаляции NO в дозе 75–80 ppm в течение 9 мин в день. В 4-й (контрольной) группе (n=45: 29 мужчин, средний возраст – 68,1±2,2 года; 16 женщин, средний возраст – 73,1±4,1 года) пациенты получали только НИВЛ в течение более 15 ч в день.

Пациенты имели сходные демографические (возраст, пол, массу тела, рост), клинические и функциональные показатели (табл. 1).

Исходно у всех пациентов отмечены признаки тяжелой гипоксемической и гиперкапнической ДН с резко выраженными обструктивными нарушениями и вторичной ЛАГ. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Длительную кислородотерапию (ДКТ) в домашних условиях получали 125 пациентов, из них в 1-й группе – 34 (75,6%), во 2-й – 30 (66,67%), в 3-й – 32 (71,11%), в 4-й (контрольной) – 29 (64,45%). У части пациентов вследствие неконтролируемой кислородотерапии развилась гиперкапния, в частности у 38, 25, 32 и 29% пациентов в 1, 2, 3 и 4-й (контрольной) группах соответственно.

Среди 180 пациентов, включенных в исследование, у 41 (22,8%) отмечен бронхитический фенотип ХОБЛ, у 27 (15,0%) – эмфизематозный фенотип ХОБЛ, у 22 (12,2%) – ХОБЛ + бронхиальная астма, у 25 (13,9%) ХОБЛ + бронхоэктазы, у 65 (76,4%) – частые обострения ХОБЛ. У большинства больных наблюдали выраженные симптомы ХОБЛ. За предшествующий год у всех пациентов было несколько обострений. Во всех группах преобладали пациенты с ХОБЛ степени тяжести E по GOLD: 93,3, 91,5, 92,1 и 90,7% в 1, 2, 3 и 4-й группах соответственно.

Таблица 2. Клинические и лабораторные показатели пациентов на момент включения в исследование (Ме [Q25; Q75])

Показатель	Группы				p
	1-я (n=45)	2-я (n=45)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	
Проводимая терапия	t-He/O ₂ +НИВЛ	NO+НИВЛ	t-He/O ₂ +NO+НИВЛ	НИВЛ	
	Стандартная медикаментозная терапия GOLD (2021–2023 гг.) + НИВЛ в режиме BiPAP ST>15 ч в сутки + ДКТ>15 ч в сутки				
ЧДД, вдохов в 1 мин	23 [22; 24]	23 [22; 24]	23 [21; 24]	23 [22; 23]	>0,05
ЧСС, уд/мин	92 [89; 98]	95 [90; 98]	95 [90; 98]	95 [89; 99]	>0,05
Оценка по шкале Борга, баллы	6 [3; 9]	6 [3; 9]	6 [4; 8]	6 [3; 9]	>0,05
SpO ₂ , %	69 [66; 73]	68 [59; 73]	66 [64; 70]	66 [62; 69]	< 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	55 [45; 70]	56 [50; 62]	55 [48; 65]	55 [45; 70]	>0,05
pH	7,29 [7,28; 7,30]	7,29 [2,28; 7,31]	7,29 [7,28; 7,30]	7,28 [7,28; 7,29]	>0,05
PaO ₂ , мм рт. ст.	51 [48; 55]	54 [50; 55]	51 [49; 52]	55 [50; 58]	<0,05
PaCO ₂ , мм рт. ст.	57 [54; 60]	60 [58; 62]	57 [54; 61]	69 [55; 63]	<0,05
HCO ₃ , ммоль/л	33 [32; 34]	31 [30; 32]	33 [32; 34]	33 [32; 34]	<0,05
SaO ₂ , %	69 [62; 78]	68 [63; 76]	64 [63; 72]	68 [63; 78]	<0,05
Лактат, ммоль/л	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	>0,05

Причины обострения ХОБЛ у пациентов исследуемых групп не различались. У всех (100%) пациентов 1, 2, 3 и 4-й (контрольной) групп имелись признаки инфекции трахеобронхиального дерева. Во всех группах медикаментозную терапию проводили согласно рекомендациям GOLD (2021–2023 гг.), а ее объем соответствовал тяжести обострения ХОБЛ.

Для оценки эффективности терапии ежедневно до ингаляции и после окончания исследуемой терапии оценивали клиническое состояние пациентов (ЧДД, ЧСС, систолическое и диастолическое АД), выраженность одышки по модифицированному опроснику Британского медицинского исследовательского совета и модифицированной шкале Борга. Ежедневно до и после ингаляционной терапии пациенты заполняли опросник для оценки симптомов, которые

могли возникнуть на фоне проводимой терапии. В 1, 2, 3, 6, 10 и 15-й дни после ингаляционной терапии осуществляли отбор проб артериальной, венозной и капиллярной крови для исследования газового состава крови, кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и доставки кислорода к тканям. В 1, 8 и 15-й дни терапии проводили спирометрию с определением форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированной жизненной емкости легких. В 1 и 15-й дни проводили эхокардиографию для определения СДЛА и фракции выброса левого желудочка. В 1, 6 и 15-й дни исследовали функцию эндотелия (индекс жесткости [SI], индекс резистентности [RI]), выполняли тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ), а пациенты оценивали свое состояние во время нагрузки по шкале Борга. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании [7]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Терапию термическим гелиоксом проводили 60 мин в сутки (3 раза в течение 20 мин в день) при температуре смеси 55–60°C. Концентрацию кислорода и гелия в смеси подбирали индивидуально для поддержания SpO₂ в диапазоне 97–98% на аппарате «PANIN-ГЕЛИОКС-ЭКСТРИМ» (ООО «Медтехинновации», Россия).

Терапию оксидом азота проводили 90 мин в день в дозе 80 ppm через носовую канюлю, соединенную с аппаратным комплексом «Тианокс» (АО «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ» [Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Россия]).

Респираторную поддержку проводили в режиме BiPAP ST с параметрами в пределах 20–24/4–6 см H₂O на аппарате PRISMA 25ST (Löwenstein Medical, Германия).

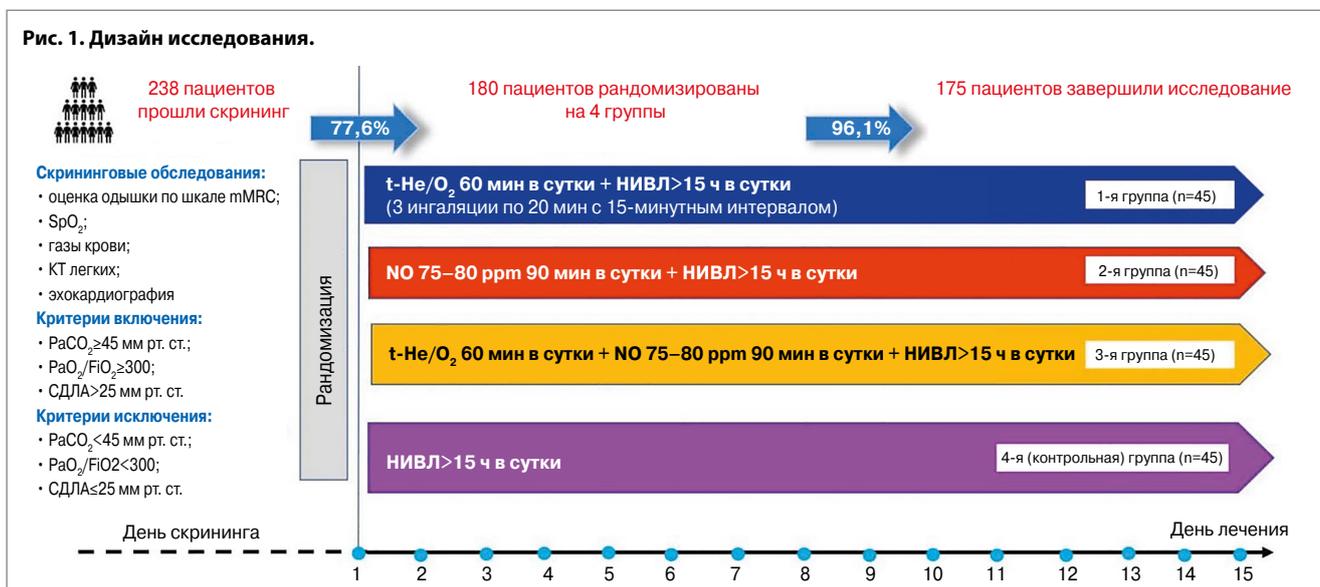
ДКТ проводили через лицевую маску с гипероксической газовой смесью с FiO₂>24% со скоростью 1–6 л/мин в течение 15–24 ч в день для поддержания сатурации крови (SaO₂)≥90% (GOLD 2021–2023 гг.).

Результаты исследования

Клиническое состояние

Динамика ЧДД. Исходно исследуемые группы не различались по ЧДД, которая в среднем составляла 22,7±1,3 вдоха в 1 мин. Статистически значимое снижение данного показателя наблюдалось во всех группах до 5-го дня (p<0,05), а во 2-й группе (NO) – до 7-го дня (p<0,05) включительно. К концу наблюдения среднее значение ЧДД в 1-й группе (t-He/O₂) составляло 16,5±1,1 вдоха в 1 мин, а во 2-й группе (NO) оно было статистически значимо выше, чем в 3-й группе (t-He/O₂+NO): 17,4±0,8 и 16,2±0,9 вдоха в 1 мин (p<0,05).

Рис. 1. Дизайн исследования.



Динамика ЧСС. Исходно среднее значение ЧСС по всей выборке исследования составляло $94,2 \pm 6,1$ уд/мин. В течение наблюдения ЧСС снижалась, при этом до 5-го дня включительно во всех группах данное снижение было статистически значимым ($p < 0,05$), а после 5-го дня – статистически незначимым. До 11-го дня исследования статистически значимых различий между группами не наблюдали. В 11-й день среднее значение ЧСС в 1-й группе (t-He/O₂) было ниже, чем во 2-й группе (NO), составив $78,2 \pm 3,8$ и $81,2 \pm 3,5$ уд/мин ($p < 0,05$) соответственно. Наибольшее снижение ЧСС с 1-го по 11-й день (на 16 ± 6 уд/мин) наблюдалось в 3-й группе, в которой применяли t-He/O₂+NO. Достигнутый результат в 3-й группе сохранялся до конца наблюдения ($p < 0,05$).

Динамика показателей газового состава крови и КЩР и фракции внутрилегочного сброса крови

Динамика кислотности артериальной крови. В 1-й день наблюдения все группы были сопоставимы по данному показателю, а среднее значение pH составило $7,292 \pm 0,019$. Наименее выраженное увеличение pH наблюдали в группе NO, где при каждом последующем измерении оно было статистически незначимым, а к концу наблюдения среднее значение составило $7,379 \pm 0,028$. В остальных группах до 15-го дня включительно отмечен статистически значимый рост pH ($p < 0,05$). На 15-й день наибольшее среднее значение pH отмечено в 3-й группе, в которой пациенты получали комбинированную терапию t-He/O₂+NO, которое составило $7,422 \pm 0,019$ ($p < 0,05$).

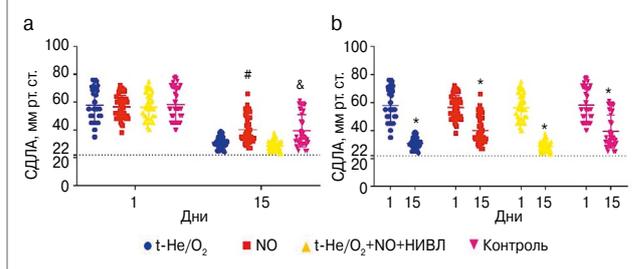
Динамика РаО₂. В 1-й день исследования в 3-й группе (t-He/O₂+NO) значение РаО₂ ($50,4 \pm 2,1$ мм рт. ст.) было статистически значимо ниже, чем во 2-й [NO] ($51,6 \pm 6,9$ мм рт. ст.) и контрольной группах ($53,6 \pm 5,1$ мм рт. ст.); $p < 0,05$. К концу наблюдения среднее значение РаО₂ в 3-й группе (t-He/O₂+NO) достигло $80,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., что на $60 \pm 7\%$ выше исходного значения ($p < 0,05$). В группе t-He/O₂ увеличение данного показателя также было выраженным и составило $54 \pm 14\%$ ($p < 0,05$). Во всех группах при каждом последующем измерении значение РаО₂ было статистически значимо выше предыдущего. В группе NO и контрольной группе увеличение РаО₂ было минимальным, но все равно статистически значимым, составив до $74,8 \pm 3,4$ и $75,3 \pm 2,9$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$).

Динамика РаСО₂. Анализ на исходном уровне показал, что в 1-й (t-He/O₂) и 3-й (t-He/O₂+NO) группах средние значения РаСО₂ статистически значимо ниже, чем в остальных, составили $55,5 \pm 4,8$ и $56,2 \pm 4,9$ мм рт. ст., тогда как во 2-й (NO) и контрольной группах – $59,6 \pm 4,0$ и $59,2 \pm 3,9$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). Данное различие сохранялось до 9-го дня включительно ($p < 0,05$). В ходе наблюдения во всех группах наблюдали снижение данного показателя ($p < 0,05$), однако во 2-й (NO) и 4-й (контрольной) группах оно было менее выраженным. К концу наблюдения наибольшее снижение РаСО₂ наблюдали в 3-й группе (t-He/O₂+NO), которое составило в среднем $32 \pm 6\%$ ($p < 0,05$) относительно исходного значения. Наименьшее снижение данного показателя отмечено в контрольной группе и в среднем составило $25 \pm 7\%$ ($p < 0,05$).

Динамика SaO₂. Исходно среднее значение данного показателя во 2 и 3-й группах (по двум группам вместе), где применяли NO, составило $65,2 \pm 9,0\%$, что было ниже, чем в 1 и 3-й группах ($p < 0,05$). В ходе наблюдения среднее значение показателя SaO₂ последовательно и статистически значимо возрастало во всех группах ($p < 0,05$). Наиболее выраженное повышение SaO₂ наблюдали в 3-й группе, оно составило $39 \pm 8\%$ ($p < 0,05$). К концу наблюдения значения данного показателя в 1, 2, 3-й и контрольной группах составляли $93,2 \pm 2,2$, $89,5 \pm 3,5$, $93,1 \pm 1,3$ и $92,4 \pm 2,1\%$ соответственно.

Динамика фракции внутрилегочного сброса крови (Qs/Qt). Исходно среднее значение Qs/Qt сопоставимо во всех группах, однако уже на 7-й день отмечено различие

Рис. 2. Динамика СДЛА в 1 и 15-й дни: а – межгрупповое сравнение в 15-й день, где # – NO в сравнении с t-He/O₂, t-He/O₂+NO, & – контроль в сравнении с t-He/O₂, t-He/O₂+NO ($p < 0,05$); б – внутригрупповое сравнение, где * – каждый последующий день в сравнении с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$).



между группами ($p < 0,05$): в 1-й группе (t-He/O₂) значение данного показателя было самым низким, составив $18,4 \pm 4,1\%$, тогда как во 2-й (NO), 3-й (t-He/O₂+NO) и контрольной группах – $24,4 \pm 4,0$, $23,4 \pm 5,0$ и $24,2 \pm 2,0\%$ соответственно. С 1-го по 15-й дни наблюдали снижение уровня Qs/Qt во всех группах, при этом в 1-й группе (t-He/O₂) оно было более выраженным, чем в остальных, хотя референсные значения не достигнуты ни в одной из групп. В конце наблюдения во 2-й группе (NO) значение Qs/Qt оставалось более высоким, чем в других группах, составив $13,9 \pm 5,3$, тогда как в 1-й (t-He/O₂), 3-й (t-He/O₂+NO) и 4-й (контрольной) группах – $7,3 \pm 1,2$, $8,1 \pm 1,2$, $10,0 \pm 1,2\%$ соответственно ($p < 0,05$), а самое низкое значение зарегистрировано в 1-й группе (t-He/O₂); $p < 0,05$.

Динамика СДЛА. Исходно средние значения СДЛА во всех группах были выше нормы, при этом наибольшее среднее значение зарегистрировано в 4-й (контрольной) группе – $58,2 \pm 11,8$ мм рт. ст. К концу наблюдения отмечено статистически значимое снижение данного показателя во всех группах ($p < 0,05$). При этом наибольшее снижение зарегистрировано в группах, где применяли NO: СДЛА снизилось в среднем на $44 \pm 10\%$ в группе NO и на $48 \pm 9\%$ в группе t-He/O₂+NO (рис. 2).

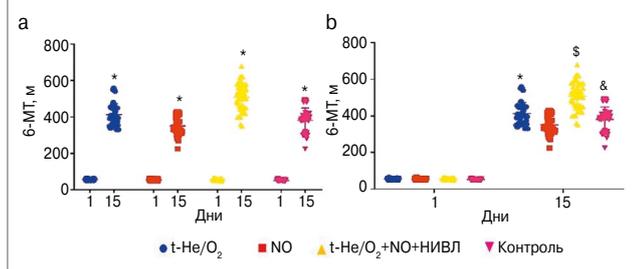
Функция эндотелия сосудов

Динамика RI пульсовой волны. Исходно значения RI пульсовой волны были сопоставимы во всех группах, а при каждом следующем измерении отмечалось их статистически значимое увеличение. Самые низкие значения RI зарегистрированы в 4-й (контрольной) группе ($46,4 \pm 3,0$ и $50,7 \pm 5,0\%$ в 6 и 15-й дни соответственно), при этом их отличие от значений в 1-й (t-He/O₂), 2-й (NO) и 3-й (t-He/O₂+NO) группах в те же дни было статистически значимым ($p < 0,05$). Наиболее выраженное увеличение данного показателя отмечено в 3-й группе (t-He/O₂+NO): к концу исследования RI составил $65,8 \pm 4,1\%$, что было выше, чем во 2-й (NO) и 1-й (t-He/O₂) группах ($p < 0,05$).

Динамика SI сосудов. В 6 и 15-й дни в группах отмечено статистически значимое снижение ($p < 0,05$) SI: в 1-й (t-He/O₂) – на 20 ± 8 и $26 \pm 9\%$, во 2-й (NO) – на 20 ± 11 и $18 \pm 11\%$, в 3-й (t-He/O₂+NO) – на 21 ± 9 и $21 \pm 15\%$, в 4-й (контрольной) – на 14 ± 6 и $12 \pm 7\%$ соответственно. В конце наблюдения в 1-й группе (t-He/O₂) отмечено самое низкое среднее значение SI ($7,5 \pm 0,8$ м/с), а его отличие от значения в контрольной группе было статистически значимым ($p < 0,05$). В 4-й (контрольной) группе среднее значение SI в 15-й день составляло $8,9 \pm 1,2$ м/с, при этом снижение находилось на уровне $3,0 \pm 1,3$ м/с относительно исходного значения ($p < 0,05$).

Дистанция, пройденная во время 6-МТ, исходно была сопоставима во всех группах и в среднем составляла 53 ± 3 м. За время наблюдения данный показатель статистически значимо увеличился во всех группах. В конце наблюдения наименьшие средние значения данного показателя зарегистрированы во 2-й (NO) и контрольной

Рис. 3. Динамика дистанции, пройденной за время 6-МТ, в 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 15-й дни: а – внутригрупповое сравнение, где * – каждый последующий день в сравнении с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); б – межгрупповое сравнение, где * – t-He/O₂ в сравнении с NO, t-He/O₂+NO, контроль, § – t-He/O₂+NO в сравнении с NO, контроль, & – контроль в сравнении с NO ($p < 0,05$).



группах: 351 ± 50 и 381 ± 67 м соответственно. В 3-й группе (t-He/O₂+NO), пациенты которой получали комплексную терапию, дистанция, пройденная в 6-МТ, на 15-й день составляла 508 ± 75 м, а ее прирост относительно исходного значения находился на уровне $805 \pm 156\%$ ($p < 0,05$). В 1-й группе (t-He/O₂) к 15-му дню данный показатель увеличился в среднем на $652 \pm 143\%$ относительно исходного значения, зарегистрированного в 1-й день ($p < 0,05$); рис. 3.

Обсуждение

Обострение ХОБЛ определяется как резкое усугубление респираторных симптомов, в результате чего возникает необходимость в дополнительном лечении. У всех пациентов, включенных в исследование, обострение ХОБЛ осложнено гипоксемической и гиперкапнической ДН средней или тяжелой степени тяжести и вторичной ЛАГ. Учитывая тяжесть состояния пациентов и низкую эффективность проводимой респираторной поддержки кислородом и НИВЛ, мы предлагаем расширить лечение, включив в него ингаляционную терапию медицинскими газами – t-He/O₂ и NO.

В основе использования t-He/O₂ лежат физические и медико-биологические свойства гелия:

- 1) низкая плотность (в 7 раз ниже, чем у азота);
- 2) высокая теплопроводность (в 5,8 раза выше, чем у азота);
- 3) высокая диффузионная способность (в 7 раз выше, чем у кислорода);
- 4) низкая растворимость в воде и биологических жидкостях.

Благодаря низкой плотности гелия поток газов в ДП становится ламинарным. Снижается общее сопротивление ДП, что ведет к уменьшению перепадов внутригрудного давления и коррекции гемодинамических нарушений. Улучшение вентиляции и газообмена снижает нагрузку на дыхательную мускулатуру, что положительно сказывается на купировании синдрома утомления дыхательных мышц. Большое значение играет высокая диффузионная способность гелия. Именно поэтому при применении t-He/O₂ должны улучшаться газообменная функция и PaO₂, возрастать SaO₂, увеличиваться PaCO₂. Кроме того, при терапии t-He/O₂ ожидаются снижение анаэробной фазы метаболизма и нормализация концентрации лактата.

Важнейшую роль в регуляции кровотока в мелких сосудах и капиллярах, предотвращении образования тромбов играет NO [8–10]. Из-за короткого биологического периода полураспада действие NO ограничено местом его высвобождения [11]. Данное локализованное действие NO обеспечивает адекватную перфузию тканей кровью и поддержание кровотока, что указывает на возможность клинического применения ингаляционного NO у пациентов с постковидным синдромом и гипоксемией [12–14]. Кроме того, благодаря своему потенциальному противовирусному, противовоспалительному и мягкому бронходилатирующему действию NO также может быть потенциально эффективен в лечении гипоксемической и гиперкапнической ДН при обострении ХОБЛ [15].

Учитывая, что t-He/O₂ и NO воздействуют на разные механизмы развития ДН, мы решили объединить воздействие этих двух методов лечения медицинскими газами и включить их в стандартную терапию ХОБЛ.

Описанные физические и химические свойства t-He/O₂ и NO обуславливают положительное воздействие каждого из них на факторы патогенеза развития ДН и ЛАГ.

Стратегии комплексной терапии медицинскими газами t-He/O₂, NO на фоне НИВЛ определяли индивидуально, они были направлены на устранение осложнения обострения ХОБЛ, а именно на коррекцию гипоксемии, гиперкапнии и вторичной ЛАГ.

Последовательные ингаляции t-He/O₂ в течение 60 мин в сутки в сочетании с ингаляциями NO в дозе 75–80 ppm в течение 90 мин в сутки на фоне НИВЛ на протяжении более 15 ч в сутки и кислородотерапией через носовую канюлю для поддержания SpO₂ на уровне 95–97% были безопасными и эффективными. Ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не выявлено побочных эффектов.

При анализе динамики клинического состояния, лабораторных показателей КЩР и доставки кислорода в 1, 2 и 3-й группах наблюдали достоверные признаки улучшения и стабилизации состояния. В 1 и 3-й группах состояние пациентов стабилизировалось во 2-й день, в то время как во 2 и 4-й группах – в 4-й день, что, по-видимому, обусловлено более выраженным улучшением оксигенации крови и компенсацией ишемии ткани у пациентов 1 и 3-й групп.

Благодаря физическим особенностям геликса уменьшилась нагрузка на дыхательные мышцы, вследствие чего уменьшилась одышка и повысилась ТФН. Применение t-He/O₂ как дополнительного способа доставки кислорода позволило уменьшить признаки гипоксемии без усугубления гиперкапнии.

Действительно, гелий как легкий газ обеспечивает более равномерную вентиляцию всех участков легких. За счет своих физических свойств он уменьшает сопротивление в ДП и способствует изменению турбулентного потока на ламинарный, в результате чего улучшается доставка кислорода в дистальные альвеолы и диффузия O₂ и CO₂ через альвеоларно-капиллярную мембрану, что подтверждается повышением PaO₂ до $80,0 \pm 2$ мм рт. ст., снижением PaCO₂ до $42,2 \pm 3,1$ мм рт. ст. и разрешением респираторного ацидоза. Следует отметить, что нам удалось достичь этих значений при ингаляции смеси, в которой концентрация кислорода была меньше, чем в смеси, которой пациенты дышали перед ингаляционной терапией t-He/O₂. До ингаляции t-He/O₂ пациенты получали O₂ через лицевую маску при скорости потока в среднем 10–15 л/мин, что соответствовало FiO₂ 41–45%. В 1-й день лечения средняя FiO₂ в t-He/O₂ составляла 43,5%. Уже во 2-й день пациенты 1-й группы, которые получали ингаляции t-He/O₂, отмечали улучшение общего самочувствия (среднее значение балльной оценки по модифицированной шкале Борга составило $2,1 \pm 0,5$) и уменьшение одышки (средняя ЧДД снизилась до 16 ± 1 вдохов в 1 мин).

У пациентов, вошедших в наше исследование, была тяжелая ЛАГ. Основными механизмами развития устойчивой ЛАГ являются стойкая гипоксическая вазоконстрикция и связанное с ней структурное ремоделирование сосудов. За счет различных механизмов длительно сохраняющиеся хронические гипоксемия и гиперкапния вызывают сужение легочных сосудов, которое лишь частично может подвергаться обратному развитию [16, 17], что подтверждается неэффективностью терапии кислородом и НИВЛ, которые участники исследования получали до применения комбинации медицинских газов. При коррекции гипоксемии более высокими дозами кислорода в 4-й группе происходило снижение сопротивления легочных сосудов и СДЛА, однако оно было незначительным, что согласуется с данными литературы [18].

Механизмами развития стойкой вторичной гипертензии у пациентов с ХОБЛ могут быть дисфункция эндотелия со-

судов, вторичная полицитемия, гиперкапния и повышенное сопротивление ДП.

Признаки эндотелиальной дисфункции сосудов наблюдали у 98,7% включенных в исследование пациентов, полицитемия – у 85,4%, гиперкапнию – у 100%, повышенное сопротивление ДП – у 99,2% пациентов.

С помощью ингаляционной терапии NO мы попытались восстановить уровень эндогенного сосудорасширяющего фактора. Действительно, во 2-й группе, в которой пациенты получали NO, наблюдали статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности признаков эндотелиальной дисфункции сосудов, в частности увеличение RI до $61,2 \pm 4,6\%$, снижение SI до $8,68 \pm 1,1$ м/с, снижение СДЛА до $30,1 \pm 4,1$ мм рт. ст. У пациентов, получавших только NO в дозе 75–80 ppm в течение 90 мин в сутки на фоне НИВЛ в течение более 15 ч в сутки и кислородотерапии через носовую канюлю для поддержания SpO_2 на уровне выше 95%, значения PaO_2 $74,8 \pm 3,4$ мм рт. ст., $PaCO_2$ $40,2 \pm 2,2$ мм рт. ст., pH $7,379 \pm 0,028$ и Qs/Qt $13,9 \pm 5,3\%$ достигнуты на несколько дней позже, чем в группе, которая получала t-He/O₂. Ингаляции NO не влияли на показатели вентиляции легких.

В 1-й группе на фоне терапии t-He/O₂ признаки ЛАГ регрессировали не у всех пациентов. В 1-й группе высокое СДЛА сохранялось у 7 пациентов, во 2-й группе – у 1, а в 4-й (контрольной) группе, которая получала только стандартную медикаментозную терапию и НИВЛ (согласно GOLD 2021–2023 гг.), – у 18.

Самыми эффективными оказались терапия НИВЛ в течение более 15 ч в сутки и кислородотерапия через носовую канюлю для поддержания SpO_2 на уровне выше 95% в сочетании с ингаляциями t-He/O₂ и NO. Такая комбинированная терапия на фоне стандартного медикаментозного лечения обеспечивала нормализацию показателей и достижение следующих значений: PaO_2 – $80,8 \pm 8,9$ мм рт. ст., $PaCO_2$ – $41,7 \pm 2,9$ мм рт. ст., pH – $7,422 \pm 0,019$, Qs/Qt – $8,1 \pm 1,2\%$, СДЛА – 28 ± 3 мм рт. ст. Кроме того, данный вариант комбинированной терапии двумя медицинскими газами обеспечивал статистически значимое повышение ТФН (дистанция, пройденная во время 6-МТ, увеличилась до 508 ± 75 м; $p < 0,05$).

Заключение

Комбинация t-He/O₂ и NO на фоне патогенетической терапии и НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, является безопасной и более эффективной в сравнении с применением каждого медицинского газа отдельно или одной НИВЛ.

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

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

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

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

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

Funding source. The author declares 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. Исследование выполнено на базе ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» в период

2021–2023 гг. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет); протокол №209 от 28.06.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was conducted at the Pletnev City Clinical Hospital in the period 2021–2023. The study design was approved by the ethics committees of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); protocol No. 209 dated 28.06.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report 2023. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf. Accessed: 03.02.2025.
- García-Sanz MT, Pol-Balado C, Abellás C, et al. Factors associated with hospital admission in patients reaching the emergency department with COPD exacerbation. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(1):6. DOI:10.1186/2049-6958-7-6
- Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Минздрава России 2024 г. Режим доступа: <https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>. Ссылка активна на 03.02.2025 [Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii 2024 g. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>. Accessed: 03.02.2025 (in Russian)].
- Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med.* 2020;166:105938. DOI:10.1016/j.rmed.2020.105938
- Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2):020415. DOI:10.7189/jogh.05.020415
- Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011;139(4):752-63. DOI:10.1378/chest.10-1253
- Добровольное информированное согласие. Науч. ред. А.Г. Чучалин, Е.Г. Гребенщикова. М.: Вече, 2022 [Dobrovol'noe informirovannoe soglasie. Nauch. red. AG Chuchalin, EG Grebenshchikova. Moscow: Veche, 2022 (in Russian)].
- Позднякова Д.Д., Бахарева Т.А., Баранова И.А., и др. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода. *Терапевтический архив.* 2024;96(3):260-5 [Pozdnyakova DD, Bakhareva TA, Baranova IA, et al. Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):260-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202639
- Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система. *Успехи физиологических наук.* 2001;32(3):49-65 [Markov HM. Nitrogen oxide and the cardio-vascular system. *Advances in Physiological Sciences.* 2001;32(3):49-65 (in Russian)].
- Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric Oxide as a Signaling Molecule in the Vascular System: An Overview. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2003;34(6):879-86. DOI:10.1097/00005344-199912000-00016
- Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19. *Пульмонология.* 2024;34(3):454-63 [Nguyen HC, Pozdnyakova DD, Baranova IA, Chuchalin AG. Use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Pulmonology.* 2024;34(3):454-63 (in Russian)].
- Ignarro LJ. Nitric oxide. Reference module in biomedical sciences. Amsterdam: Elsevier, 2014.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics.* 2000;106(2 Pt. 1):344-5.
- Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999;34(5):646-56. DOI:10.1016/S0196-0644(99)70167-8
- Цыганова Т.Н., Егоров Е., Воронина Т.Н. Оксид азота и интервальная гипоксическая тренировка в реабилитации COVID-19 – новое направление исследований. *Физиотерапевт.* 2021;4:30-41 [Tsyganova TN, Egorov E, Voronina TN. Nitric oxide and interval hypoxic training in COVID-19 rehabilitation – new research direction. *Physiotherapist.* 2021;4:30-41 (in Russian)]. DOI:10.33920/med-14-2108-04
- Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoi E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995;107(5):1193-8. DOI:10.1378/chest.107.5.1193
- Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD000509. DOI:10.1002/14651858.CD000509.pub5
- Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):256-62. DOI:10.1067/mai.2003.103



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:
10.02.2025
Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
27.05.2025

Легочные фиброзы: новые горизонты и клинические решения

II Экспертный совет «Идиопатический легочный фиброз и прогрессирующие легочные фиброзы. Реальная практика»

Обзор симпозиума 26 октября 2024 г., Сочи, Россия

Аннотация

В обзоре представлены ключевые материалы симпозиума II Экспертного совета, посвященного идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ) и прогрессирующим легочным фиброзам, состоявшегося 26 октября 2024 г. в Сочи. Рассмотрены последние научные достижения в понимании патогенеза ИЛФ, включая генетические аспекты и роль фибростарения. Обсуждены обновленные клинические рекомендации Европейского респираторного общества / Американского торакального общества / Японского респираторного общества / Латиноамериканской торакальной ассоциации (2022 г.) по диагностике, акцентирующие значение трансбронхиальной криобиопсии и паттернов высокоразрешающей компьютерной томографии. Особое внимание уделено новым терапевтическим подходам: антифибротическим препаратам (нинтеданибу, пирфенидону), ингаляционным формам, а также перспективным лекарственным средствам в фазе клинических исследований. Представлены результаты исследований по оценке прогностической значимости симптомов (кашель, крепитация) и эффективности биоэквивалентных препаратов. Отражены данные Российского регистра пациентов с ИЛФ, подчеркивающие важность стандартизации диагностики и мониторинга. Материал включает клинический разбор случая, демонстрирующий долгосрочную терапию пирфенидоном. Обзор предназначен для пульмонологов, ревматологов и специалистов, занимающихся интерстициальными заболеваниями легких.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, антифибротическая терапия, клинические рекомендации, пирфенидон

Для цитирования: Легочные фиброзы: новые горизонты и клинические решения. II Экспертный совет «Идиопатический легочный фиброз и прогрессирующие легочные фиброзы. Реальная практика». Обзор симпозиума 26 октября 2024 г., Сочи, Россия. Consilium Medicum. 2025;27(3):165–178. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203266

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Pulmonary fibrosis: New horizons and clinical solutions: A review

II Expert Council “Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibroses. Real Practice”

Symposium Review October 26, 2024, Sochi, Russia

Abstract

This review summarizes key materials from Symposium II of the Expert Council on idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis, held on October 26, 2024, in Sochi. It highlights recent scientific advances in understanding the pathogenesis of IPF, including genetic factors and the role of fibrosenescence. Discussed are the updated clinical guidelines from the European Respiratory Society (ERS), American Thoracic Society (ATS), Japanese Respiratory Society (JRS), and Asociación Latinoamericana del Thorax (ALAT) (2022) on diagnosis, emphasizing the value of transbronchial lung cryobiopsy and high-resolution computed tomography (HRCT) patterns. Special attention is given to novel therapeutic approaches: antifibrotic drugs (nintedanib, pirfenidone), inhaled formulations, and promising agents in clinical trial phases. Research findings on the prognostic significance of symptoms (cough, crackles) and the efficacy of bioequivalent drugs are reviewed. Data from the Russian IPF patient registry underscore the importance of standardized diagnostics and monitoring. The material includes a clinical case analysis demonstrating long-term pirfenidone therapy. This review is intended for pulmonologists, rheumatologists, and specialists in interstitial lung diseases.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, clinical guidelines, pirfenidone

For citation: Pulmonary fibrosis: New horizons and clinical solutions: A review. II Expert Council “Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibroses. Real Practice”. Symposium Review October 26, 2024, Sochi, Russia. Consilium Medicum. 2025;27(3):165–178. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203266

Спикеры / Speakers

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Чикина Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Трушенко Наталья Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. Научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Киняйкин Михаил Федорович – канд. мед. наук, доц. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ, зав. Краевым пульмонологическим центром ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница №1»

Sergey N. Avdeev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Svetlana Iu. Chikina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Natalia V. Trushenko – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology

Mikhail F. Kinyaikin – Cand. Sci. (Med.), Pacific State Medical University, Primorsky Territory Clinical Hospital No.1

С.Н. Авдеев. Идиопатический легочный фиброз и прогрессирующие легочные фиброзы: новости Американского торакального общества, Европейского респираторного общества 2024 г.



Сергей Николаевич Авдеев рассказал о научных исследованиях, которые были представлены на конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) и конференции Американского торакального общества (ATS) в 2024 г.

Первая публикация посвящена практике ведения больных идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) в Европе "Treatment patterns and patient journey in progressive pulmonary fibrosis" [1] (рис. 1).

В исследовании участвовали 265 специалистов и более 1300 пациентов. В результате получены данные о том, что в европейских странах (Германии, Испании, Италии, Англии и Франции) на постановку диагноза ИЛФ уходит примерно 1,5 года. Из симптомов, с которыми обращается пациент, на 1-м месте стоит одышка. Врач, к которому пациент обращается в первую очередь, – врач общей практики. Однако в большинстве случаев диагноз ИЛФ ставит пульмонолог.

Далее лектор выделяет исследование "Idiopathic pulmonary fibrosis: From common microscopy to single-cell biology and precision medicine" [2]. В обзоре представлена эволюция патогенеза ИЛФ: от представлений о хроническом воспалении до понимания таких механизмов, как аберрантная активация эпителия. Большое значение уделяется генетическим открытиям, затрагиваются вопросы фибростарения (рис. 2).

В обзоре "Genetics and Genomics of Pulmonary Fibrosis: Charting the Molecular Landscape and Shaping Precision Medicine" [3] показана история открытий генов, которые могут быть связаны с развитием легочного фиброза. В настоящее время складывается цельная картина, когда за каждым механизмом патогенеза стоит какое-либо генетическое изменение. В качестве примера Сергей Николаевич приводит *MUC5B* – самый известный и частый ген, который определяется у пациентов с ИЛФ. Он отвечает за изменение интеграции эпителия, и в том числе за пролиферацию фибробластов.

Лектор отмечает, что не за горами то время, когда каждый пациент с легочным фиброзом будет генотипирован. Сегод-

ня существуют успешные примеры практического полного охвата генотипированием при муковисцидозе, когда генотип известен в 98% случаев муковисцидоза в России.

Далее лектор рассказывает об исследованиях, посвященных диагностике ИЛФ.

Автор начинает этот раздел с упоминания о Российском регистре больных ИЛФ [4] (рис. 3).

Сергей Николаевич обращает внимание на наиболее известные симптомы и клинические признаки ИЛФ: одышку, крепитацию, кашель, а также на тот факт, что у 1/3 пациентов была продукция мокроты, что не является характерным признаком ИЛФ.

Исследование, посвященное новой шкале для определения прогноза [5]. Шкала включает диффузионную способность, одышку по mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки), тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и GAP (Gender, Age, Physiology); рис. 4.

Лектор находит шкалу полезной, но обращает внимание на большой удельный вес показателя «одышка по mMRC», являющегося клиническим признаком.

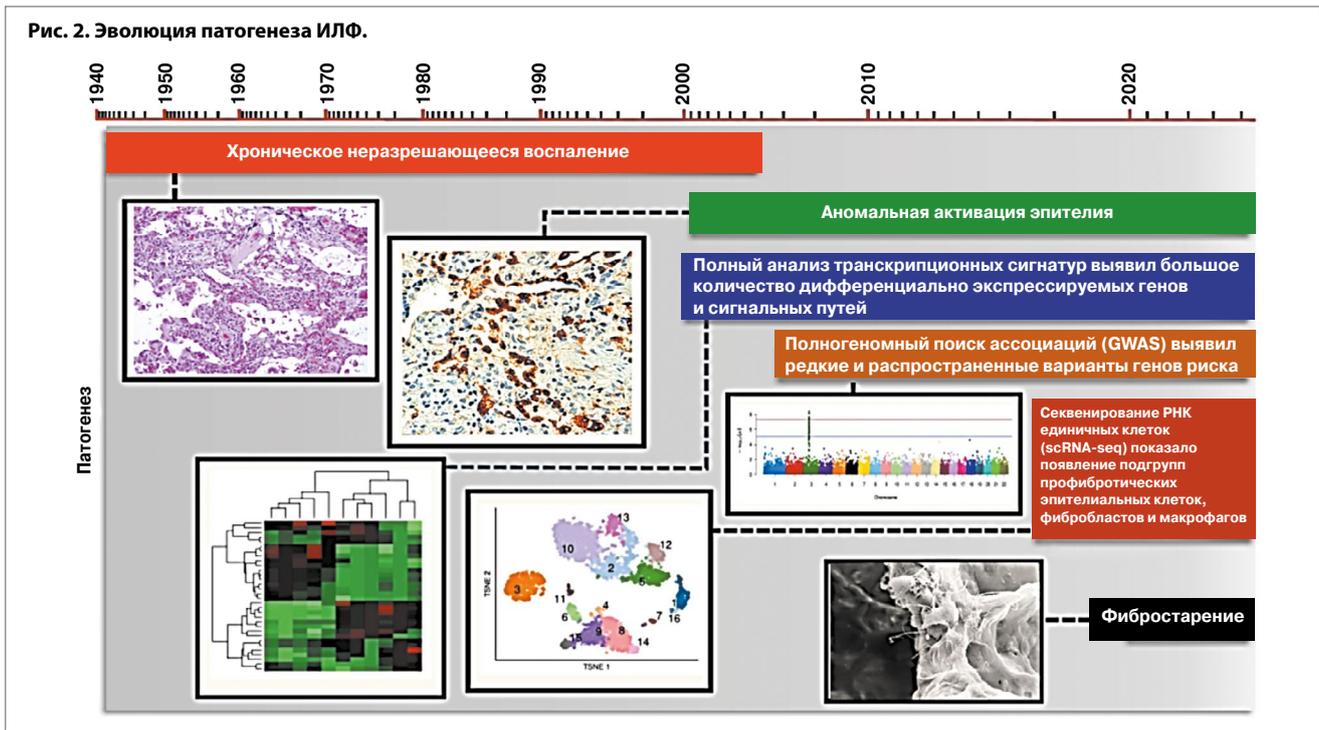
Кашель при ИЛФ изучали в исследовании "Epidemiology and prognostic significance of cough in fibrotic interstitial lung disease" [6]. Канадские коллеги проанализировали более 1 тыс. пациентов с ИЛФ и приблизительно 3 тыс. больных с прогрессирующим легочным фиброзом (ПЛФ). Среди пациентов с ИЛФ тяжелый кашель, который определяли при значениях 30 мм и более по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), наблюдается у 43% опрошенных (рис. 5).

Эта же шкала показывает значимость кашля, чем тяжелее больной по шкале GAP, тем сильнее кашель. Оценивалась связь между тяжестью кашля, качеством жизни (КЖ) и прогрессированием заболевания. Во всех случаях обнаружены достоверно значимые ассоциации. Таким образом, кашель определяет КЖ больных, и, вероятно, связан с прогрессированием заболевания.

В следующем исследовании британской группы авторов "Cough Severity Visual Analog Scale Assesses Cough Burden and Predicts Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis" тоже изучали кашель [7]. В ней пациенты разделены по тяжести кашля, который оценивали по ВАШ. Тяжелому кашлю

Рис. 1. Путь пациента с ИЛФ в Европе.





соответствовало значение больше 30 мм по данной шкале. Согласно полученному результату тяжелый кашель является прогностически неблагоприятным признаком. Это одно из первых исследований, которое показывает значение кашля в оценке прогноза пациента (рис. 6).

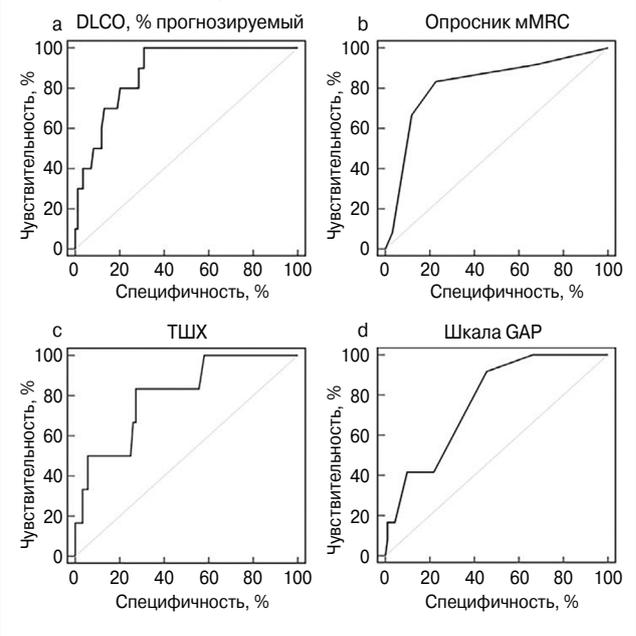
"Productive cough associated with patient-reported outcomes and computed tomography analysis results in idiopathic pulmonary fibrosis" [8] – исследование японских авторов по изучению продуктивного кашля при ИЛФ. Это первое исследование, показывающее, что продуктивный кашель ухудшает КЖ больных (рис. 7).

Авторы научного исследования "Reliability of crackles in fibrotic interstitial lung disease" [9] анализируют значение крепитации и ее изменение со временем как возможный признак неблагоприятного прогноза. В исследовании принимали участие пульмонологи-эксперты в области интерстициальных заболеваний и обычные пульмонологи.

На изображении показаны частые точки выслушивания крепитации (рис. 8).

Ученые пришли к выводу о том, что воспроизводимость крепитации как звукового феномена между разными врачами была довольно хорошей, один и тот же врач воспроизводит крепитацию с высокой частотой. Проанализированы пациенты с интервалом в 12 мес на предмет связи изменения крепитации и прогрессирования заболевания. Результат оказался недостоверным, тем не менее это исследование положило начало изучению крепитации как потенциального маркера прогрессирования заболевания.

Рис. 4. Анализ ROC-кривых.



В следующей части доклада С.Н. Авдеев разбирает работы по лечению ИЛФ. В настоящее время в мире зарегистрировано 2 антифибротических препарата (АФП): пирфенидон и нинтеданиб.

В исследовании "Antifibrotics and mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: External validity and avoidance of immortal time bias" [10] японские коллеги изучали выживаемость при ИЛФ. Участвовали 30 тыс. больных, 1/2 из которых получали антифибротики. В данном исследовании исключен показатель immortal time bias (так называемый бессмертный уклон; рис. 9).

Группа приема нинтеданиба по сравнению с пациентами, которые не получали антифибротическую терапию (АФТ), показала хороший результат с точки зрения прогноза. Пациентам с ИЛФ он дает дополнительные 2 года жизни по сравнению с группой плацебо. Пирфенидон показал аналогичный результат. Это исследование не сравнивало напрямую 2 препарата.

Рис. 5. Анализ пациентов с ИЛФ и не-ИЛФ фиброзирующим ИЗЛ, которые заполнили 100-миллиметровую ВАШ.

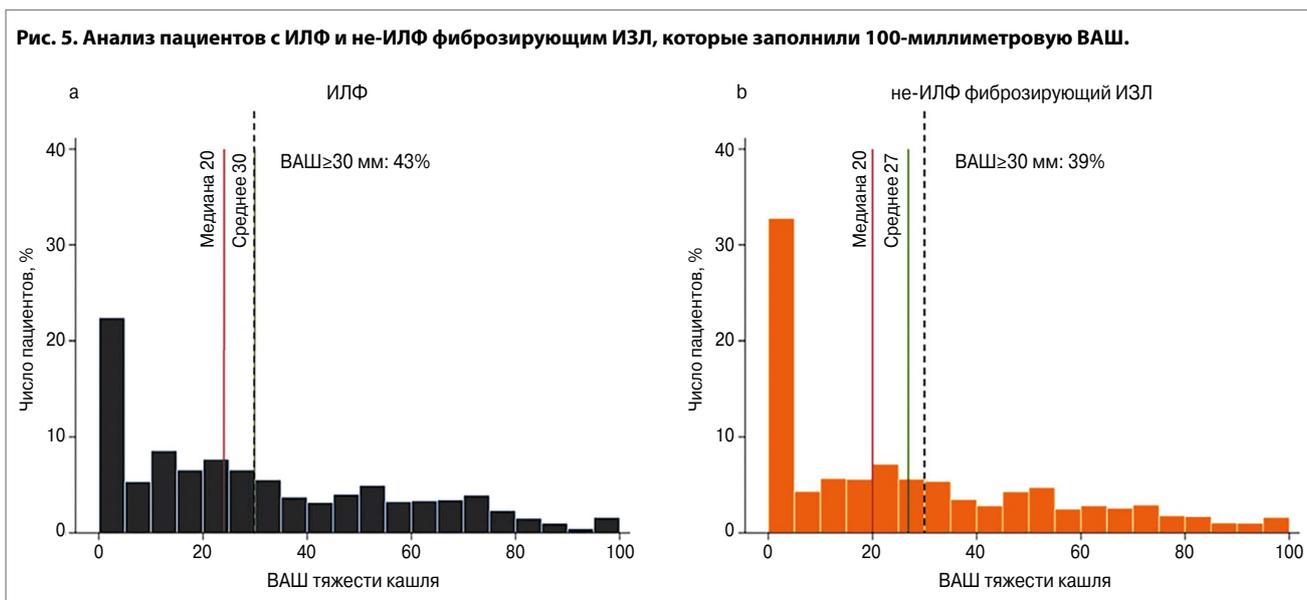


Рис. 6. Оценка прогноза выживаемости по тяжести кашля.

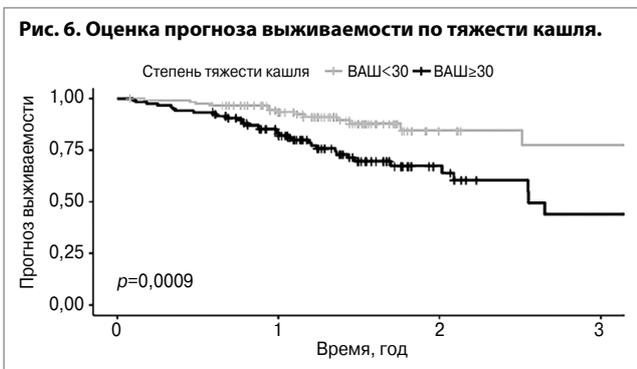
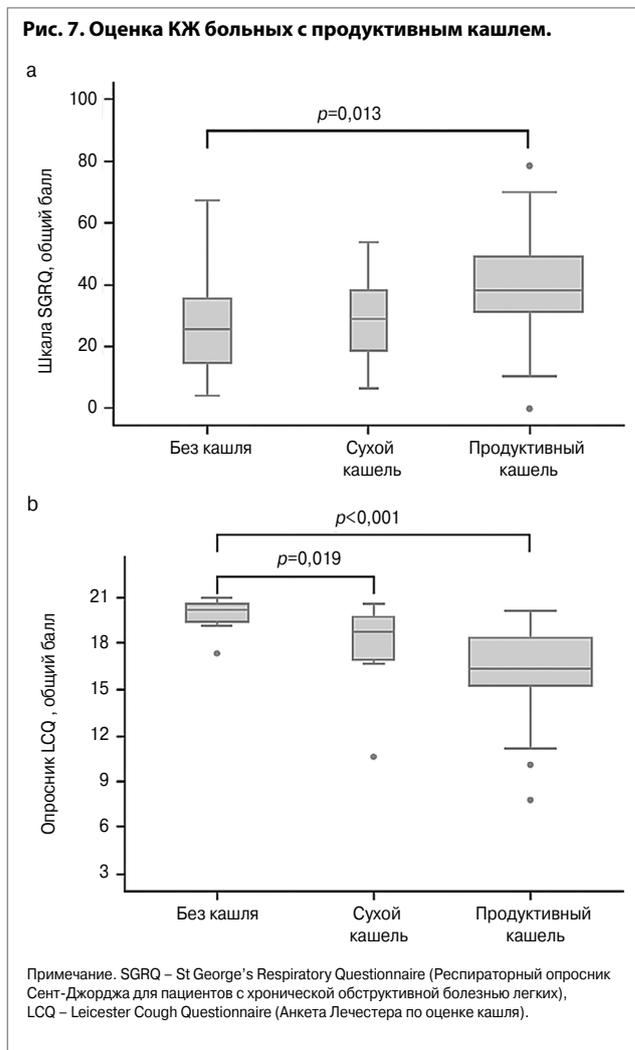


Рис. 7. Оценка КЖ больных с продуктивным кашлем.



Эффективность и безопасность 2 препаратов сравнили в другом исследовании "Antifibrotic treatment adherence, efficacy and outcomes for patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain" [11]. В нем участвовали 232 пациента: 1/2 получала пирфенидон, 1/2 – нинтеданиб (рис. 10).

Исследователи пришли к выводу о том, что оба препарата одинаково эффективны для пациентов с ИЛФ. По безопасности отличия есть. Число больных, которые прекратили прием препарата в группе нинтеданиба, – 36%, в группе пирфенидона – 20%. Пирфенидон переносится лучше. Лектор отмечает, что для обоих препаратов большую роль играет этнический фактор. В Японии и Китае больные крайне плохо переносят нинтеданиб, поэтому полученные результаты вполне ожидаемы.

Исследование FIBRONEER-IPF [12] представляет новый препарат нерандомиласт – ингибитор фосфодиэстеразы 4В компании Behringer. Пресс-релиз был в середине сентября 2024 г., исследование закончилось с положительным результатом: первично-конечная точка проекта достигнута. Скорее всего, полностью исследование будет представлено в 2025 г. на конференции ATS. Лектор отмечает, что Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США дало препарату статус «прорывного». Не исключено, что в 2025 г. в некоторых странах появится 3-й препарат АФТ больных с ИЛФ.

Далее в докладе представлена серия исследований с положительными результатами во II фазе.

Одно из них – INTEGRIS-IPF [13], в котором изучается препарат бексотеграст (рис. 11).

Он влияет на интегрин, который нужен для активации трансформирующего фактора роста β. Это небольшое по числу участников и продолжительности исследование (рис. 12).

Следующее исследование по препарату буюксид [14] представлено на Конгрессе ERS (European Respiratory Society), публикаций пока не вышло. Это селективный агонист рецепторов ангиотензина, который показал положительный результат II фазы.

Третий перспективный препарат – адмилпарант – изучается в "Efficacy and safety of admilparant, an LPA1 antagonist in pulmonary fibrosis" [15]. Он представляет собой антагонист рецептора-1 лизофосфатидной кислоты (рис. 13).

Рис. 8. Частые точки аускультации для выявления крепитации.

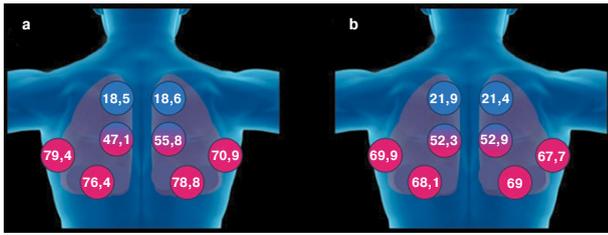


Рис. 9. Оценка выживаемости при ИЛФ.

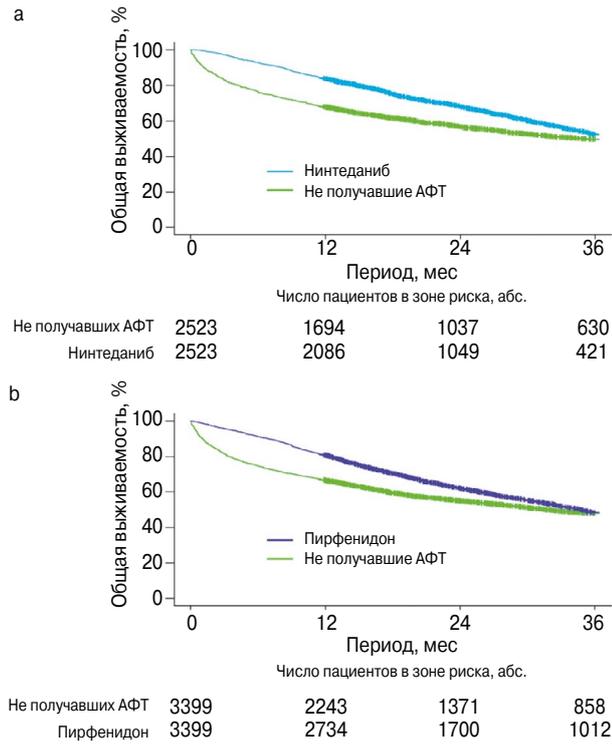


Рис. 11. Результаты исследования INTEGRIS-IPF.



Рис. 12. Изменение ФЖЕЛ от исходного уровня до 12-й недели (эффективность для модифицированной популяции с намерением лечиться).

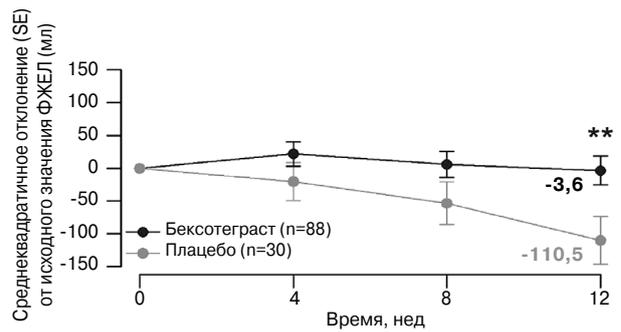


Рис. 10. Эффективность и безопасность нинтеданиба и пирфенидона.

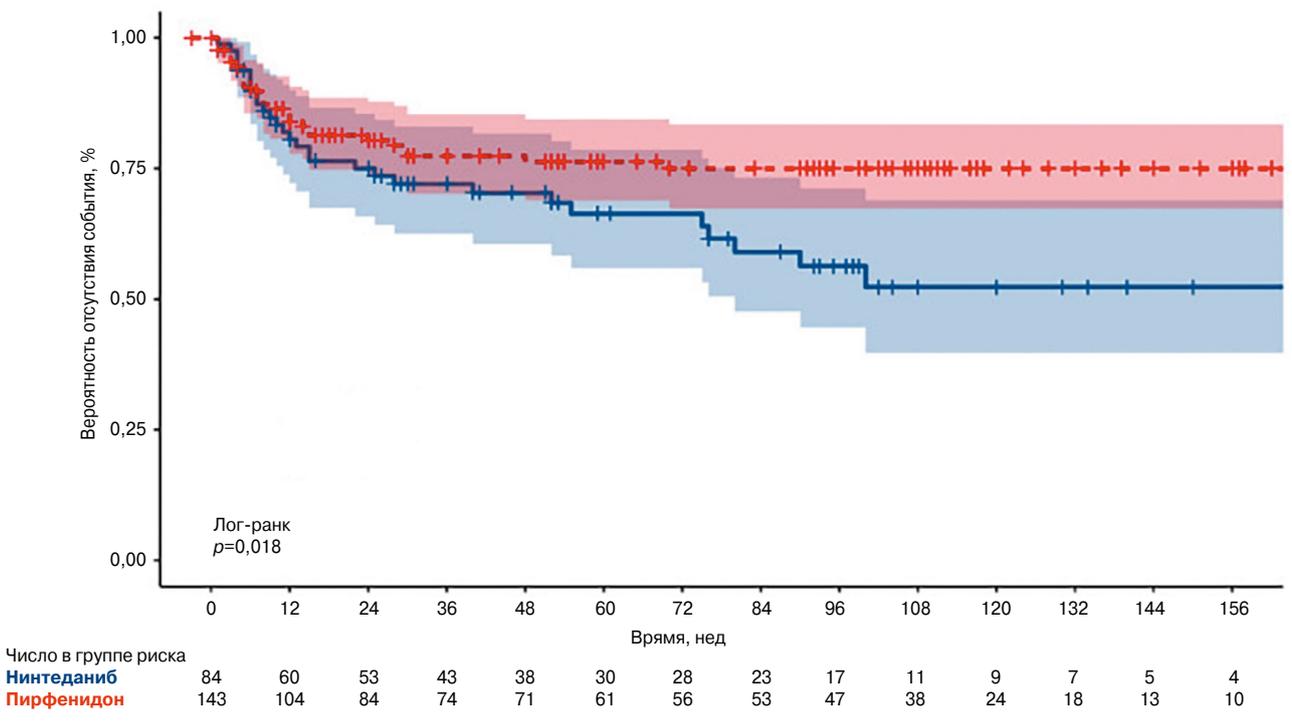
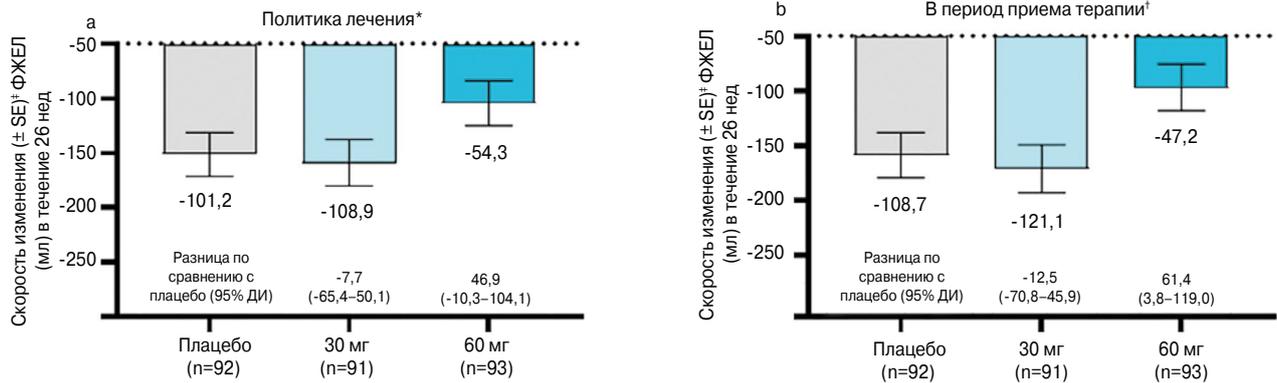
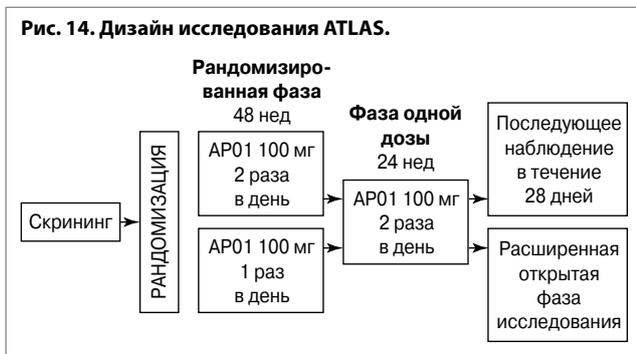


Рис. 13. Скорость изменения процента прогнозируемой ФЖЕЛ (ppFVC) в течение 26 нед в когорте ИЛФ для политики лечения (a) и стратегии во время лечения (b), а также в когорте ПЛФ для политики лечения (c) и стратегии во время лечения (d).



*Все наблюдаемые данные, включая случаи снижения дозы, были учтены и проанализированы в соответствии с рандомизацией.
 †Все наблюдаемые данные до снижения дозы были учтены и проанализированы в соответствии с рандомизацией. Данные после снижения дозы исключены из анализа.
 ‡Линейная смешанная модель (ИЛФ): ppFVC (%) = лечение + время + взаимодействие лечения и времени + тип антифибротического препарата + регион.

Рис. 14. Дизайн исследования ATLAS.



Далее докладчик рассказал об исследовании ATLAS [16], в котором изучается ингаляционная форма пирфенидона. Преимущество этой формы – в меньшем количестве побочных эффектов по сравнению с традиционной. Рабочая доза была 200 мкг/сут. Ингаляционный препарат выигрывает по минимизации всех побочных эффектов: тошноты, сыпи, изменений со стороны верхних дыхательных путей, диареи, слабости, головной боли, диспепсии. Результат II фазы положительный, III фаза уже началась (рис. 14).
 Еще один ингаляционный препарат – трепростинил (рис. 15).

С.Н. Авдеев отмечает, что этот препарат похож на ингаляционный Лапрост. Три года назад доказана эффективность применения трепростинила в INCREASE [17] – исследовании легочного фиброза с легочной гипертензией.

Таблица 1. Нежелательные явления при приеме морфина

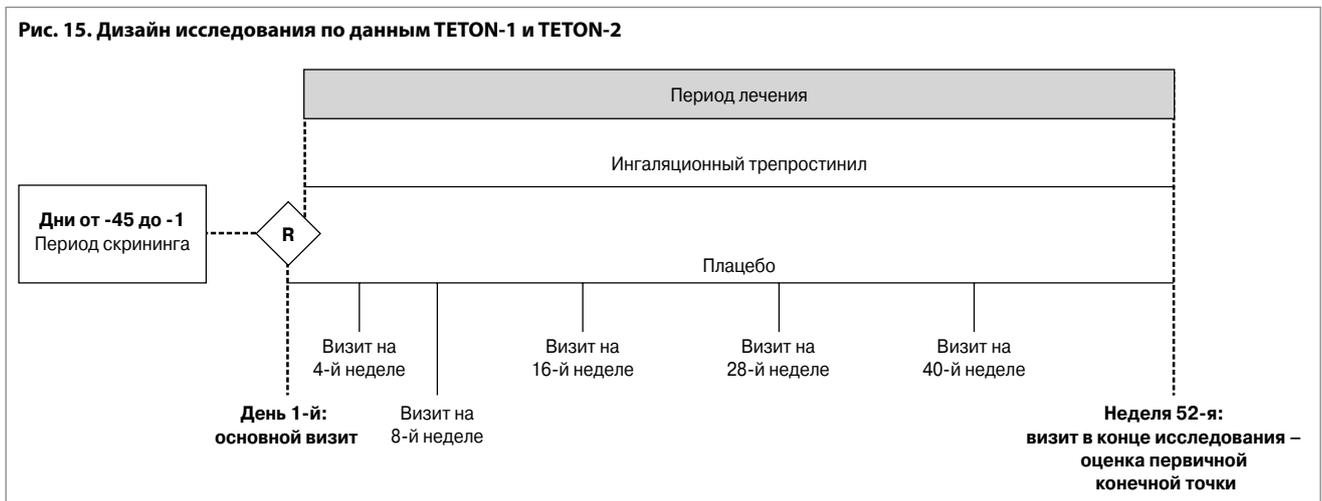
Параметр	Число пациентов в группах, абс. (%)	
	морфина (n=43)	плацебо (n=42)
Любое неблагоприятное событие	17 (40,0)	6 (14,0)
Серьезные неблагоприятные события	0	1 (2,0)
Желудочно-кишечные расстройства:		
тошнота	6 (14,0)	3 (7,0)
рвота	2 (5,0)	1 (2,0)
запор	9 (21,0)	0
Нарушения со стороны нервной системы:		
гиперсомния	4 (9,0)	2 (5,0)
Общие расстройства:		
вялость	2 (5,0)	0
Респираторные расстройства:		
инфекция легких	1 (2,0)	1 (2,0)

Примечание. Единственное серьезное нежелательное явление при лечении плацебо привело к смерти.

Использование данного препарата позволило уменьшить показатели обострения легочной гипертензии у пациентов и улучшить их физическую работоспособность.

Сегодня, с учетом этих влияний на функцию дыхания, препарат вступил в III фазу в исследовании TETON [18], где он изучается уже как АФП.

Рис. 15. Дизайн исследования по данным TETON-1 и TETON-2



Последнее исследование, которое представил Сергей Николаевич, – "Morphine for treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis (PACIFY COUGH)" [19]. В нем изучалась эффективность влияния низких доз морфина на частоту кашля при ИЛФ.

Использовались таблетки с медленным освобождением 5 мг 2 раза в сутки у пациентов с кашлем по ВАШ более 30 мм. Почти 60% больных применяли АФТ. Исследова-

ние было перекрестным, одни и те же пациенты получали и плацебо, и морфия. Наблюдалось уменьшение частоты кашля на фоне морфия на 40%. Побочные эффекты предсказуемы: тошнота, рвота, запоры (табл. 1).

Сергей Николаевич отмечает, что применительно к российской практике в будущем пульмонологи смогут рекомендовать прием морфина пациенту после консультации с врачом паллиативной помощи.

С.Ю. Чикина. ИЛФ и ПЛФ: современные рекомендации



Светлана Юрьевна Чикина оставилась на обзоре совместных рекомендаций ATS, ERS, Японского респираторного общества (JRS) и Латиноамериканской торакальной ассоциации (ALAT) 2018 и 2022 гг., а также рассмотрела Согласительный документ европейских экспертов 2023 г. по прогрессирующим легочным фиброзам.

Докладчик начала с изменений в рекомендациях ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 г. [20], которые касаются прежде всего диагностики ИЛФ (отличие от рекомендаций 2018 г.).

Трансбронхиальная криобиопсия в 2018 г. только входила в клиническую практику, и тогда не было определено место этого метода в диагностике ИЛФ. В 2022 г. сделан вывод о том, что **трансбронхиальная криобиопсия – приемлемая альтернатива хирургической биопсии легких**, если нужно уточнить диагноз при неуточненном интерстициальном заболевании легких (ИЗЛ). Диагностическая информативность метода при неуточненном ИЗЛ составляет 79%.

Противопоказания к проведению трансбронхиальной биопсии:

- тяжелые нарушения легочной функции: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) <50% от должного, диффузионная способность легких по монооксиду углерода (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide – DLCO) <35% от должного;
- клинически значимая легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии >40 мм рт. ст.);
- некорректируемый риск кровотечений;
- артериальная гипоксемия: парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂) <55–60 мм рт. ст.

Вопрос о генетическом тестировании для подтверждения паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) остается открытым. Так как чувствительность секвенирования РНК в биоптате легкого не очень высока (68%), специфичность составляет 92% [20].

Компьютерно-томографический (КТ) паттерн методом КТ высокого разрешения (ВРКТ-паттерн) ОИП и вероятной ОИП не требуют гистологической верификации, если клиническая картина не противоречит диагнозу ИЛФ. Лектор напоминает, что в 2018 г. все ВРКТ-паттерны, кроме типичной ОИП, требовали гистологической верификации. В дальнейшем появилось понимание того, что пациенты с ВРКТ-паттерном вероятной ОИП при гистологическом исследовании в 80–85% случаев получают гистологический паттерн ОИП.

Светлана Юрьевна обращается к таблице из рекомендаций 2018 г. «Сочетание ВРКТ- и гистологических паттернов», которая позволяет выставлять клинический диагноз при различных сочетаниях ВРКТ- и гистологического паттернов (табл. 2).

Изменения в 2022 г. коснулись только одного из этих сочетаний: сочетание ВРКТ-паттерна, не соответствующего ОИП, и гистологического паттерна вероятной ОИП в 2018 г. рекомендовалось расценивать как альтернативный диагноз, т.е. исключался диагноз ИЛФ. Согласно новым рекомендациям такие пациенты должны трактоваться как пациенты с неопределенной (сомнительной) ОИП, потому что в такой ситуации велик риск прогрессирования и развития типичной ОИП.

Антирефлюксная терапия в настоящее время не рекомендована как метод лечения ИЛФ.

Далее автор обращает внимание на алгоритм ведения пациентов с ИЛФ (рис. 16).

Вторая часть доклада Светланы Юрьевны посвящена ПЛФ.

ПЛФ – ИЗЛ известной или неизвестной этиологии (но не ИЛФ) с ВРКТ-признаками легочного фиброза при наличии как минимум 2 из 3 признаков в течение последнего года при отсутствии альтернативных причин:

- ухудшения респираторных симптомов;
- физиологического прогрессирования;
- рентгенологического прогрессирования.

Докладчик делает акцент на следующих моментах:

- заболевания с ПЛФ принципиально отличаются от ИЛФ, хотя они могут иметь ВРКТ- и гистологический паттерн ОИП;

Таблица 2. Сочетания ВРКТ- и гистологического паттернов

Клиническое подозрение на ИЛФ		Гистологический паттерн			
		ОИП	вероятная ОИП	неопределенная (сомнительная) ОИП	другой диагноз
Паттерн ВРКТ	ОИП	ИЛФ	ИЛФ	ИЛФ	Не ИЛФ
	вероятная ОИП	ИЛФ	ИЛФ	Вероятный ИЛФ	Не ИЛФ
	неопределенная (сомнительная) ОИП	ИЛФ	Вероятный ИЛФ	Неопределенная (сомнительная) ОИП*	Не ИЛФ
	другой диагноз	Вероятный ИЛФ	Неопределенная (сомнительная) ОИП*	Не ИЛФ	Не ИЛФ

*Без адекватной биопсии остается неопределенным ИЛФ. После получения информативной биопсии диагноз может быть пересмотрен.



• ПЛФ – это описание определенного варианта течения ИЗЛ, а не отдельное заболевание;

• ПЛФ отражает прогноз заболевания, но пока нет ясности, насколько его критерии соответствуют критериям отбора больных для АФТ.

Прогрессирование определяется на фоне оптимальной для данного ИЗЛ терапии. Нельзя диагностировать ПЛФ при 1-м обращении пациента к врачу или при обострении ИЗЛ [21].

Наличие прогрессирующего фиброза при ИЗЛ определяется по КТ, а не по биопсии, потому что в биоптатах легочной ткани признаки фиброза могут выявляться даже у тех пациентов, у которых нет фиброзных изменений на ВРКТ, но оценивать прогрессирование легочного фиброза по биопсии мы не можем [21].

Основные признаки фиброза, на которые следует опираться при КТ, – тракционные бронхоэктазы и сотовое легкое [21].

Критерии ПЛФ (2022 г.) [20]:

1. Прогрессирование респираторных симптомов.
2. Прогрессирующее снижение легочной функции:
 - абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ от должного в течение года;
 - абсолютное снижение DLCO с коррекцией по гемоглобину $\geq 10\%$ от должного в течение года, где для расчета применяется формула

$$\frac{\% \text{должного}_{\text{исх}} - \% \text{должного}_{\text{через год}}}{\% \text{должного}_{\text{исх}}}$$

3. Прогрессирование фиброза по ВРКТ:
 - увеличение распространенности или выраженности тракционных бронхо-/бронхиолоэктазов;
 - появление новых участков «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами;
 - появление новых ретикулярных изменений;
 - увеличение распространенности или выраженности ретикулярных изменений;
 - появление новых участков «сотового легкого» или увеличение имевшихся;
 - прогрессирующее уменьшение объемов долей легких.

Светлана Юрьевна поднимает вопрос необходимости введения дополнительных критериев прогрессирования, приводя в пример пациентов, у которых наблюдается снижение ФЖЕЛ на 5–10% за полгода или за более короткий срок (по настоящим критериям оценка ФЖЕЛ происходит в течение года).

Наиболее серьезными факторами риска прогрессирования ИЗЛ являются:

- ВРКТ-паттерн ОИП;
- неклассифицируемые ИЗЛ, эти состояния имеют в 1,5–2 раза выше риск прогрессирования по сравнению с другими ИЗЛ;
- десатурация в ТШХ.

В отличие от ИЛФ, при котором антифибротики являются терапией 1-й линии, при других вариантах ПЛФ лечение

Рис. 17. Лечение ПЛФ.



начинается с противовоспалительной терапии. При ее неэффективности добавляются антифибротики [22, 23] (рис. 17).

До недавнего времени при ПЛФ назначался только нинтеданиб, сегодня появилось место для терапии пирфенидоном. Впервые он был обозначен в клинических рекомендациях 2023 г. по лечению ИЗЛ у больных с системными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани Американской коллегии ревматологов и Американской коллегии пульмонологов.

При всех заболеваниях на фоне прогрессирования возможно добавление нинтеданиба, а **при ревматоидном артрите (РА) теперь официально разрешено использовать пирфенидон**. Эта рекомендация основана на результатах нескольких исследований. В исследовании 2021 г. показано, что пирфенидон действительно может замедлять скорость прогрессирующего снижения легочной функции [24]. В 2023 г. выполнено исследование для изучения эффектов пирфенидона у пациентов с РА и ПЛФ [25]. Получен хороший эффект, по сравнению с плацебо скорость снижения легочной функции была значительно замедлена.

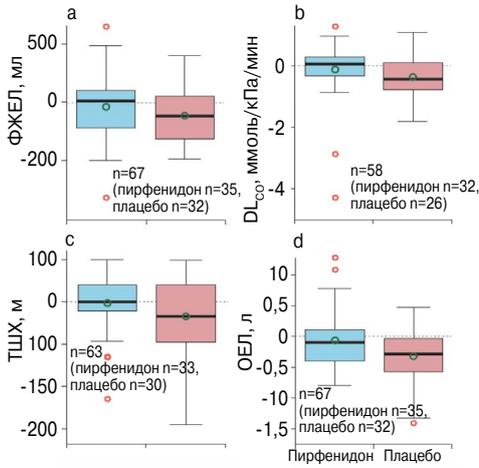
Далее автор разбирает исследования, в которых пирфенидон изучался дифференцированно у больных с системными иммуновоспалительными заболеваниями с ИЗЛ [25, 26] (рис. 18).

При РА пирфенидон достоверно замедлял скорость снижения диффузионной способности легких, при этом ФЖЕЛ достоверно не изменялась. Достоверное влияние на скорость снижения ФЖЕЛ наблюдалось у больных с системной склеродермией и иммуновоспалительной миопатией (рис. 19).

Уже опубликованы клинические рекомендации по лечению ПЛФ, ассоциированного с системной склеродермией. Для других ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани, клинические рекомендации еще не разработаны, но, вероятно, показания к назначению пирфенидона у таких пациентов в ближайшие годы будут расширяться.

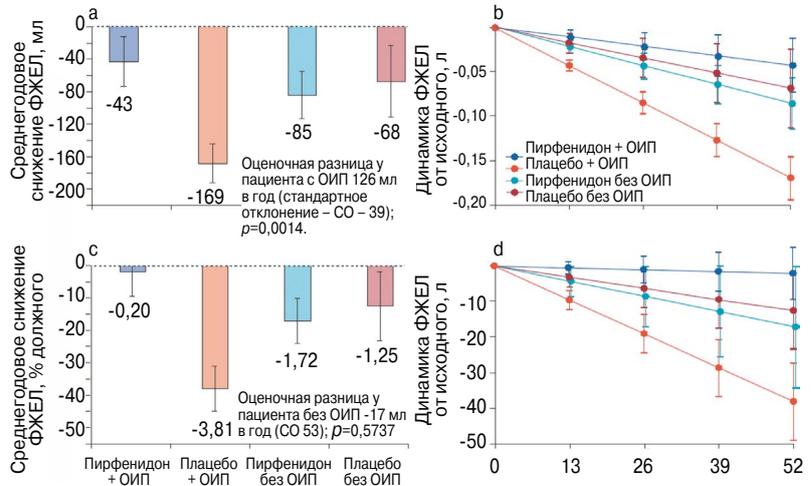
Рис. 18. Пирфенидон при ИЗЛ-СЗСТ.

n=127 (гиперчувствительный пневмонит, ИЗЛ-СЗСТ, фиброзная форма неспецифической интерстициальной пневмонии, асбестоз), 48 нед



Пациенты со снижением ФЖЕЛ <5% за 1 год: пирфенидон 71% vs плацебо 47%

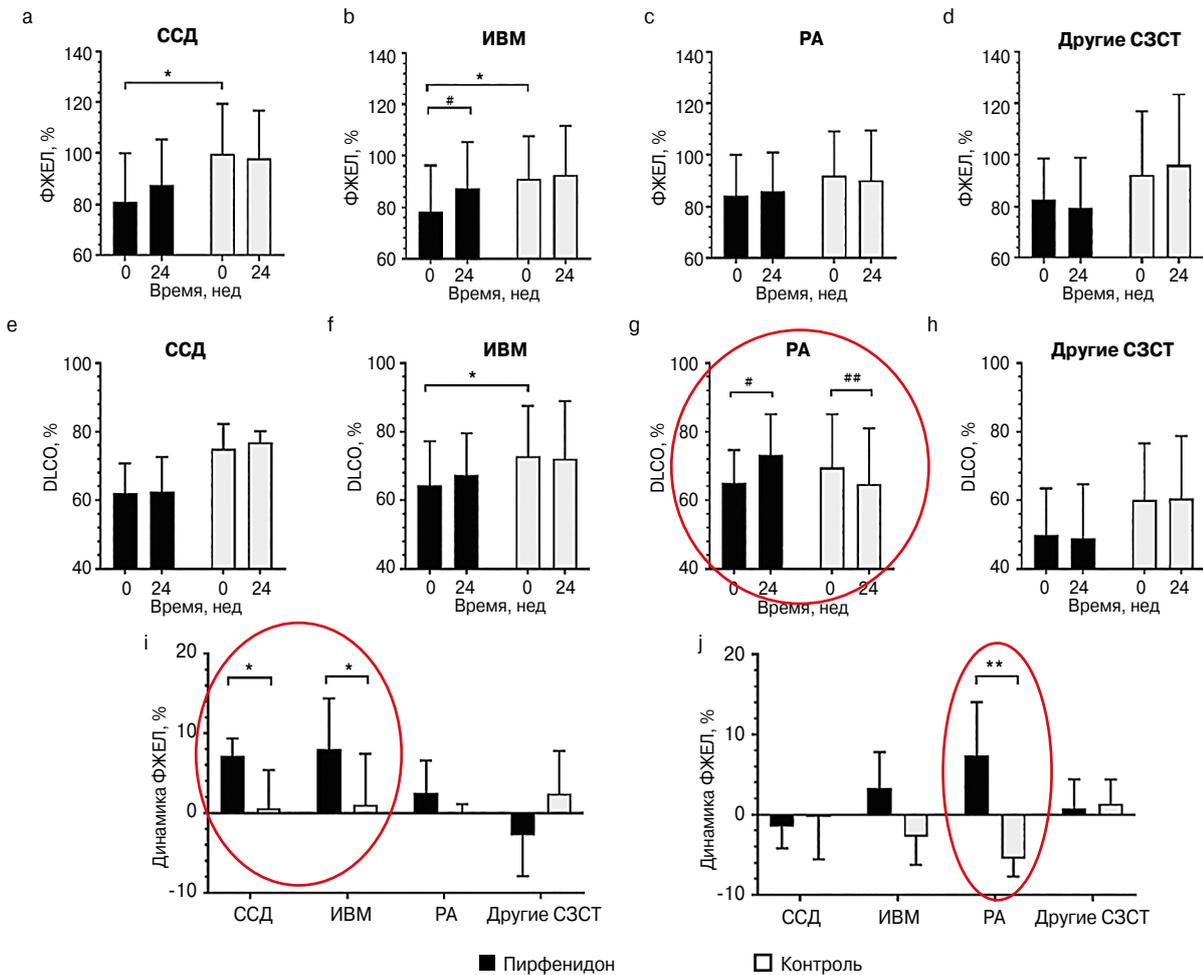
n = 123 (РА-ИЗЛ); 52 нед



Пациенты со снижением ФЖЕЛ <5% за год: пирфенидон -43 мл vs плацебо -169 мл; p=0,0014

Рис. 19. Пирфенидон при ИЗЛ-РА против других ИЗЛ-СЗСТ.

n=111 (ССД, ИВМ, РА, другие СЗСТ), 24 нед



*p<0,05, **p<0,01 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, не получавшей пирфенидон, #p<0,05, ##p<0,01 – статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем.

Примечание. СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани, ССД – системная склеродермия, ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии.

Н.В. Трушенко. Новый регистр больных с ИЛФ в РФ



Наталья Владимировна Трушенко представляла проект регистра больных с ИЗЛ. Разработка регистра велась нескольких лет, она вышла на финальную стадию, и в ближайшее время новый регистр будет введен в практику.

Спикер начала рассказ с обсуждения предыдущего **регистра больных с ИЛФ, который существовал с 2016 по 2020 г.** В нем состояли 1355 пациентов, участвовало 72 из

85 регионов РФ. Целью регистра была оценка характеристики и клинического течения ИЛФ, проводимости АФТ, ее эффективности и переносимости, в том числе благодаря регистру получилось внедрить в клиническую практику АФП. В результате работы регистра появились данные о пациентах с ИЛФ, представление о портрете этих больных в условиях реальной клинической практики.

Докладчик отмечает **проблемы старого регистра.**

При ретроспективном анализе выяснилось, что паттерн ОИП по КТ был только у 41,5% больных. Многие больные не соответствовали критериям отбора, например 21,5% составляли пациенты с гиперчувствительной пневмонией.

Вторая проблема – файлы КТ 1/3 пациентов были недоступны для анализа (ссылки устарели, файлы оказались потерянными и т.д.).

Следующая проблема – неполные данные. Практически у 1/3 пациентов не было данных спирометрии, у 1/2 не было эхокардиографии, у 60% не было ТШХ. У 40% больных не наблюдалось динамических данных, в связи с чем средний срок наблюдения за пациентами оказался очень низким – 11 мес. Говорить об анализе летальности с таким сроком наблюдения не представляется возможным.

Таким образом, перед созданием нового регистра поставались задачи баланс: с одной стороны, не перегрузить врачей лишними данными, с другой стороны, не упустить ключевые моменты. По мнению автора, получилось добиться максимальной автоматизации при заполнении электронной карты, интерфейс стал более удобным, значительно сократилось время заполнения регистра для врача.

Чтобы не упустить ключевую информацию, создатели регистра разделили пациентов по нозологиям, заложили тщательную оценку нозологических факторов, более подробный анализ клинических, анамнестических данных и показателей КТ.

Запрограммирован автоматический расчет по шкале GAB, индексу коморбидности Чарльсон, учитывается число обострений, госпитализаций, прогрессирование заболевания. Предполагается оценка динамики в течение более продолжительного времени – от 3 до 5 лет.

Критерии включения в регистр:

- пациенты с ИЗЛ 18–80 лет (ИЛФ, гиперчувствительные пневмониты, неспецифическая интерстициальная пневмония, системные заболевания соединительной ткани, саркоидоз, лекарственно-индуцированные поражения легких, а также пневмококиоз, пост-COVID-19);

- ПЛФ.

Критерии не включения:

- другие респираторные заболевания – бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких, пневмония, туберкулез легких, COVID-19 за предыдущие 3 мес;

- декомпенсация ХСН;

- нейромышечные заболевания;

- применение антифибротиков в течение 6 мес до включения в исследование.

Пример интерфейса представлен на рис. 20.

Рис. 20. Структура нового регистра больных с ИЛФ: этиологические факторы.

Рис. 21. Структура нового регистра больных с ИЛФ: коморбидность.

Разработчики запрограммировали вопросник для гиперчувствительного пневмонита, опросник по основным наиболее частым факторам риска развития данного заболевания.

Представлен большой перечень сопутствующих заболеваний (рис. 21), где нужно выбрать имеющиеся у пациента, а не вписывать их.

Наталья Владимировна объясняет, что в регистр заложена функция включения данных спирометрии за 3–12 мес до включения в исследование. Это важно для оценки динамики прогрессирования, позволит подтвердить прогрессирование заболевания на момент включения в исследование.

Предусмотрена оценка случая экспертом-клиницистом после заполнения всех данных: эксперт поставит окончательный клинический диагноз, даст заключение о том, соответствует ли пациент критериям ПЛФ и существуют ли показания к назначению АФТ.

Разработана экспертная оценка врача-рентгенолога, который проводит подробный анализ КТ-паттерна, формирует официальное заключение, которое будет прикреплено в регистре.

Новый регистр предусматривает:

- более широкий охват пациентов с фибротическими ИЗЛ;
- полную оценку клинических, анамнестических данных, данных КТ и других инструментальных исследований;
- предикторы прогрессирования;
- удобный интерфейс и сохранность данных.

М.Ф. Киняйкин. Разбор клинического случая



Михаил Федорович Киняйкин представляет клинический разбор случая пациента с ИЛФ «Основные подходы к лечению ИЛФ. Эффективность длительной терапии ИЛФ АФП пирфенидоном».

Пациент X 73 лет, наблюдается с сентября 2020 г.

Жалобы при обращении: одышка инспираторного характера при умеренной физической нагрузке (быстрой ходьбе, подъеме в гору, по лестнице на 2-й этаж).

Анамнез заболевания: в течение последних 10 лет рентгенографию органов грудной клетки (ОГК) не выполнял. С 2018 г. стал отмечать умеренную одышку при быстрой ходьбе, подъеме в гору.

Август 2020 г. КТ ОГК (рис. 22): изменения по типу вероятной ОИП.

Жизненная емкость легких – 56%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 61%, ИГ – 82%.

Пациент был отправлен в краевую больницу для обследования.

При поступлении аускультация: двусторонняя крепитация в нижних отделах по задней поверхности. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту.

Уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) в покое – 94%. Во время ТШХ десатурация – до 89%. Прошел 336 м (норма – 512 м). Дыхательная недостаточность (ДН) II степени.

Систолическое давление в легочной артерии по данным эхокардиографии – 27 мм рт. ст.

Бодиплетизмография, сентябрь 2020 г.: выраженные паренхиматозные нарушения диффузионной способности легких и умеренные рестриктивные изменения.

Получены следующие показатели: жизненная емкость легких – 54%; Reflex – 250%; ФЖЕЛ – 50%; Reff-in – 146%; ОФВ₁ – 51%; ОЕЛ – 48%; ИГ – 79%; остаточный объем легких – 40%; максимальная объемная скорость при выдохе, % ФЖЕЛ (МОС) 75% – 65%; остаточный объем легких / ОЕЛ – 77%; МОС 50% – 52%; TLCO – 36%; МОС25% – 22%; внутригрудной объем газа – 40%; Reff – 188%; КСО – 73%.

Выставлен диагноз: ИЗЛ: Идиопатический легочный фиброз (КТ-паттерн – вероятная обычная интерстициальная пневмония). ДН II степени.

Пациент внесен в регистр больных ИЛФ. Рекомендовано проведение врачебной комиссии по месту жительства для получения АФП пирфенидоном. Препарат пирфенидон был получен в феврале 2021 г., через 5 мес после поступления. Наблюдалась хорошая переносимость препарата.

Рис. 22. КТ ОГК пациента X от 28.08.2020.

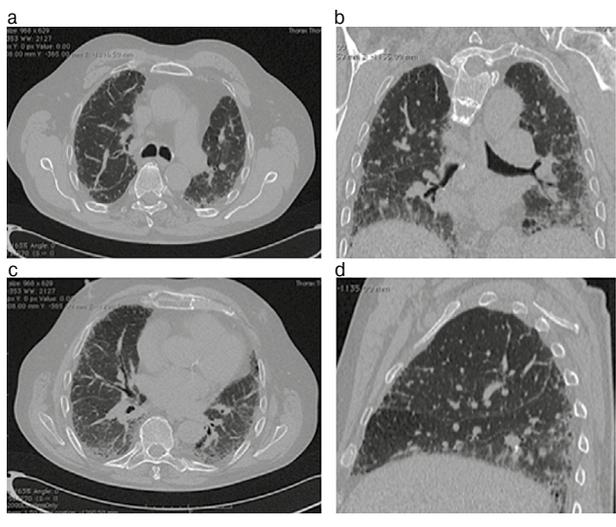


Рис. 23. КТ ОГК пациента X от 08.08.2020 в сравнении с КТ ОГК от 04.10.2021.

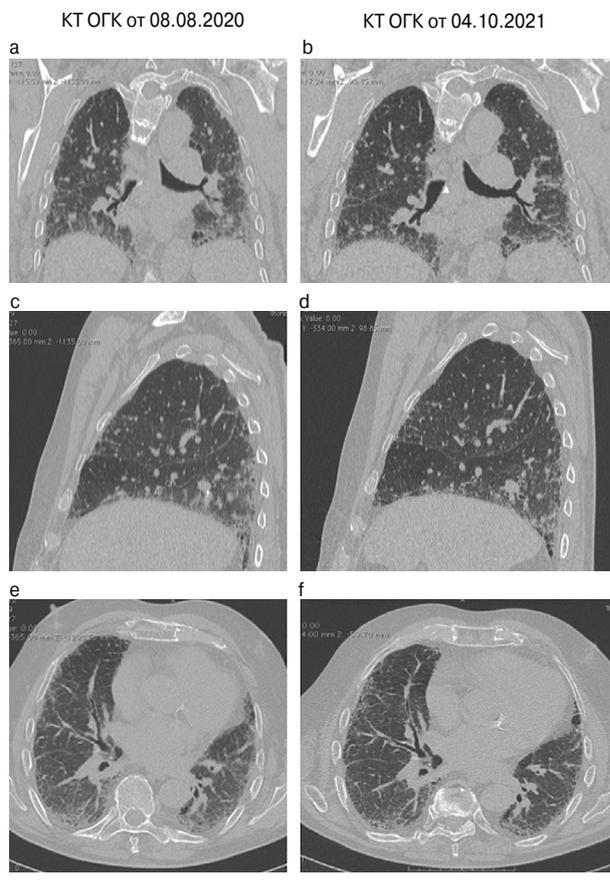


Таблица 3. Результаты исследования Синописис, часть 1

Показатель		InAUC _(0-t)	InAUC _(0-∞)	InC _{max}
R	LSMean	9,25	9,26	7,67
	LSM_SE	0,02	0,02	0,023
T	LSMean	9,22	9,23	7,66
	LSM_SE	0,02	0,02	0,023
Обратное экспоненциальное преобразование				
R	GeoLSM	10 364,3	10 476,73	2140,71
T	GeoLSM	10 093	10 200,19	2127,68

Таблица 4. Результаты исследования Синописис, часть 2

Параметр	Отношение средних значений	90% ДИ		БЭ
		граница		
		нижняя	верхняя	
AUC _(0-t)	97,38	92,89	102,09	Да
AUC _(0-∞)	97,36	92,8	102,14	Да
C _{max}	99,39	94,18	104,89	Да

Контрольное обследование пациента через 8 мес

Жалобы, аускультативная картина – прежние.

SpO₂ в покое – 95% (ранее – 94%). ТШХ: десатурация до 90% (ранее – 89%). Прошел 400 м (ранее – 336 м). ДН I степени.

КТ ОГК (рис. 23): КТ-паттерн вероятной ОИП – без динамики по сравнению с августом 2020 г.

Бодиплетизмография: в динамике отмечается снижение общей емкости легких (ОЕЛ) с 48 до 45% и увеличение диффузионной способности легких с 36 до 43%.

Получены следующие показатели: ЖЕЛ – 51% (было ранее – здесь и далее в скобках – 54%); Refflex – 141% (250%); ФЖЕЛ – 50% (50%); Reff-in – 196% (146%); ОФВ – 52% (51%); TLS – 45% (48%); ИГ – 80% (79%); RV – 37% (40%); МОС 75% – 69% (65%); RV/TLS – 76% (77%); МОС 50% – 46% (52%); TLCO – 43% (36%); МОС 25% – 35% (22%); TGV – 37% (40%); Reff – 172% (188%); КСО – 107% (73%).

По данным КТ картина стабильная, показатели функции внешнего дыхания прежние, остается ДН I степени. Отмечено улучшение показателей диффузионной способности легких. Таким образом, на фоне приема препарата пирфенидона отмечается стабилизация клинической картины без развития значимых побочных реакций.

Автор показывает, что, работая много лет с АФП, замечает улучшение показателей ОЕЛ и диффузионной способности легких в 1-й год. Однако через 1–3 года эти показатели продолжают прогрессивно снижаться. Тем не менее АФТ замедляет прогрессирование заболевания.

Больной продолжал прием препарата.

Контрольное обследование пациента через 2 года и 2 мес

Жалобы, аускультативная картина – прежние. ЧДД – 18 в мин.

SpO₂ в покое – 98% (ранее – 95%). ТШХ: десатурация – до 90% (ранее – 90%). Прошел 380 м (ранее – 400 м). ДН I степени.

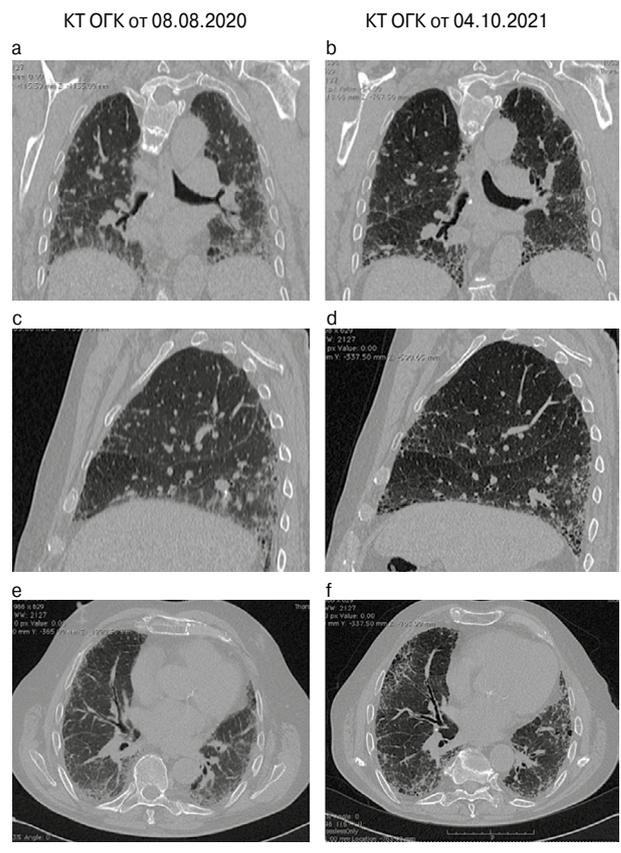
КТ ОГК (рис. 24): КТ-паттерн вероятной ОИП, отрицательная динамика в виде увеличения количества тракционно расширенных бронхиолоэктазов.

Контрольное обследование пациента через 3 года и 1 мес
Жалобы: нарастание симптомов, одышка беспокоит уже при обычном темпе ходьбы.

Аускультативная картина – прежняя. ЧДД – 20 в мин.

SpO₂ в покое – 97% (ранее – 98%). ТШХ: десатурация – до 89% (ранее – 90%). Прошел 362 м (ранее – 380 м). ДН II степени.

Рис. 24. КТ ОГК пациента X от 08.08.2020 в сравнении с КТ ОГК от 05.04.2023.



КТ ОГК: КТ-паттерн вероятной ОИП, отмечается некоторая отрицательная динамика в виде нарастания ретикулярных изменений и увеличения количества тракционно расширенных бронхиолоэктазов.

Таким образом, автор делает вывод о том, что препарат пирфенидон обладает достаточным антифибротическим противовоспалительным действием у больных с ИЛФ. Особенностью данного случая является хорошая клиническая переносимость препарата, стабилизация патологического процесса в легких и некоторое улучшение тестов функции внешнего дыхания в течение 1-го года приема препарата.

Однако через 3 года отмечена тенденция к нарастанию фиброза по данным КТ и рестриктивных изменений по данным функциональных методов обследования, что свидетельствует о прогрессировании заболевания.

В конце выступления Михаил Федорович приводит **оценку биоэквивалентности препаратов Эсбриет** (оригинальный пирфенидон) и **Пирфаспек** («Аспектус фарма», Россия) в исследовании Синописис. Препараты признаны биоэквивалентными.

Оценка биоэквивалентности препаратов Эсбриет и Пирфаспек

• Групповая оценка отношений среднего площади под кривой – AUC_(0-t) T/AUC_(0-t) R – 97,38%, AUC_(0-∞) T/AUC_(0-∞) R – 97,36%, C_{max} T/C_{max} R – 99,39% (допустимый диапазон границ доверительного интервала – ДИ 80,0–125,0%); табл. 3, 4.

• Результаты исследования Синописис удовлетворяют критериям методических указаний «Руководство по экспертизе лекарственных средств» [27].

• **Препараты Эсбриет и Пирфаспек биоэквивалентны.**

• В ходе исследования ни один доброволец не выбыл.

• Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования и после его завершения у добровольцев не выявлено, смертельных случаев не наблюдали.

Критерии сравнения для оценки биоэквивалентности* [27]:

- C_{max} – максимальное измеренное значение концентрации активного вещества в плазме крови добровольца;
 - $AUC_{(0-t)}$ – площадь под фармакокинетической кривой начиная с нулевого значения времени (момента приема препарата) до времени отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества;
 - $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под фармакокинетической кривой начиная с нулевого значения времени до бесконечности;
- $f^i = AUC_{(0-t)} T / AUC_{(0-t)} R$ – относительная биодоступность,
 $f^{\infty} = C_{max} T / C_{max} R$ – относительная степень всасывания,
 где T – тестируемый препарат (Пирфаспек), R – препарат сравнения (Эсбriet).

Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке компании «Евросервис».

Funding source. The paper was prepared with the support of Euroservic.

Литература/References

- Chaudhuri N, Spagnolo P, Valenzuela C, et al. Treatment patterns and patient journey in progressive pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2024;25(1):364. DOI:10.1186/s12931-024-02995-9
- Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: From common microscopy to single-cell biology and precision medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(9):1074-81. DOI:10.1164/rccm.202309-1573PP
- Adegunsoye A, Kropski JA, Behr J, et al. Genetics and genomics of pulmonary fibrosis: Charting the molecular landscape and shaping precision medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(4):401-23. DOI:10.1164/rccm.202401-0238SO
- Chikina S, Chemiak A, Merzhoeva Z, et al. Russian Registry of idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical features, treatment management, and outcomes. *Life (Basel).* 2023;13(2):435. DOI:10.3390/life13020435
- Liao YW, Chen YM, Liu MC, et al. Multidisciplinary-derived clinical score for accurate prediction of long-term mortality in fibrotic lung disease patients. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):69. DOI:10.1186/s40001-024-01644-7
- Khor YH, Johansson KA, Marcoux V, et al. Epidemiology and prognostic significance of cough in fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(8):1035-44. DOI:10.1164/rccm.202311-2101OC
- Wu Z, Smith DJF, Yazbeck L, et al. Cough Severity Visual Analog Scale assesses cough burden and predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(9):1165-7. DOI:10.1164/rccm.202311-2169LE
- Fujita K, Kanemitsu Y, Ohkubo H, et al. Productive cough associated with patient-reported outcomes and computed tomography analysis results in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2024;10(5):00527-2024. DOI:10.1183/23120541.00527-2024
- Sgalla G, Simonetti J, Di Bartolomeo A, et al. Reliability of crackles in fibrotic interstitial lung disease. *Respir Res.* 2024;25(1):352. DOI:10.1186/s12931-024-02979-9
- Hozumi H, Miyashita K, Nakatani E, et al. Antifibrotics and mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: External validity and avoidance of immortal time bias. *Respir Res.* 2024;25(1):293. DOI:10.1186/s12931-024-02922-y
- Romero Ortiz AD, Jiménez-Rodríguez BM, López-Ramírez C, et al. Antifibrotic treatment adherence, efficacy and outcomes for patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain. *BMJ Open Respir Res.* 2024;11(1):e001687. DOI:10.1136/bmjresp-2023-001687
- Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (FIBRONEER-IPF). *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001563. DOI:10.1136/bmjresp-2022-001563
- Lancaster L, Cottin V, Ramaswamy M, et al. Bexotegast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The INTEGRIS-IPF Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(4):424-34. DOI:10.1164/rccm.202403-0636OC
- ERS Congress 2024 – Annual Congress of the European Respiratory Society. Vienna, 2024.
- Corte TJ, Behr J, Cottin V, et al. Efficacy and safety of Admiparant, an LPA1 antagonist in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(2):230-8. DOI:10.1164/rccm.202405-0977OC
- Nathan SD, Behr J, Cottin V, et al. Study design and rationale for the TETON-PPF Phase 3, randomized, controlled clinical trial of inhaled treprostinil in the treatment of progressive pulmonary fibrosis. *CHEST Pulmonary.* 2024;3(2):100124. DOI:10.1016/j.chpulm.2024.100124
- Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2021;384(4):325-34. DOI:10.1056/NEJMoa2008470
- Nathan SD, Behr J, Cottin V, et al. Study design and rationale for the TETON phase 3, randomised, controlled clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2022;9(1):e001310. DOI:10.1136/bmjresp-2022-001310
- Wu Z, Spencer LG, Banya W, et al. Morphine for treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis (PACIFY COUGH). *Lancet Respir Med.* 2024;12(4):273-80. DOI:10.1016/S2213-2600(23)00432-0
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205:e18-47. DOI:10.1164/rccm.202202-0399ST
- Rajan SK, Cottin V, Dhar R, et al. Progressive pulmonary fibrosis: An expert group consensus statement. *Eur Respir J.* 2023;61(3):2103187. DOI:10.1183/13993003.03187-2021
- Shigeki M. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of Nintedanib. *Mod Rheumatol.* 2020;31(1):13-9. DOI:10.1080/14397595.2020.1826665
- Kuwana M, Azuma A. Nintedanib: New indication for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2020;30(2):225-31. DOI:10.1080/14397595.2019.1696505
- Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):476-86. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30554-3
- Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(1):87-96. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00260-0
- Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):476-86. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30554-3
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2014. Т. I [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Moscow: Grif i K, 2014. T. I (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 27.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

*Согласно методическим указаниям «Руководства по экспертизе лекарственных средств» [27], протокола исследования №EUS-PRF1 от 22.05.2019.

Клинические характеристики идиопатического легочного фиброза и гиперчувствительного пневмонита в реальной клинической практике

О.А. Суворова^{✉1}, Н.В. Трушенко^{1,2}, Б.Б. Лавгинова¹, Ю.А. Левина¹, З.М. Мержоева¹, С.Н. Авдеев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и гиперчувствительный пневмонит (ГП) – интерстициальные заболевания легких со схожими симптомами (одышкой и кашлем), которые определяют тяжесть состояния пациентов и считаются прогностическими маркерами.

Цель. Сравнение клиническо-функциональных характеристик и их динамики у пациентов с ИЛФ и различными фенотипами ГП, оценка взаимосвязи симптомов с данными объективных методов исследования.

Материалы и методы. В продольное наблюдательное исследование включены 153 пациента [48 – с ИЛФ, 105 – ГП, из них 72 – фибротический (ФГП), включая 32 с обычной интерстициальной пневмонией (ОИП)]. Проанализированы демографические, анамнестические и функциональные параметры (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких по монооксиду углерода), оценены одышка по шкале mMRC и кашель по Визуальной аналоговой шкале и опроснику LCO, результаты 6-минутного теста ходьбы (6МТХ), изменения по высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) и эхокардиографии (дисфункция правых отделов сердца) исходно и через 12 мес. Статистический анализ включал непараметрические методы сравнения двух групп, корреляционный анализ по методу Спирмена, множественную линейную регрессию для оценки влияния параметров на одышку и кашель.

Результаты. Пациенты с ФГП и ФГП+ОИП по сравнению с пациентами с ИЛФ значительно не отличались по выраженности одышки (mMRC), интенсивности кашля (Визуальная аналоговая шкала) и функциональным показателям. Летальность и прогрессирование в группах ИЛФ и ФГП, а также ФГП+ОИП сопоставимы. Выраженность одышки по шкале mMRC коррелировала с баллами GAP (Gender – Age – Physiology), дистанцией 6МТХ, SpO₂ в начале и в конце 6МТХ, наличием фиброза по ВРКТ, функциональными показателями (диффузионная способность легких по монооксиду углерода, Composite Physiologic Index и др.), индексом коморбидности Чарльсона. Регрессионный анализ показал, что влияние на выраженность одышки оказывали SpO₂ в конце 6МТХ и наличие легочного фиброза. Кашель коррелировал с наличием фиброза, одышкой (mMRC) и функциональными показателями (форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 с, СР1). Наиболее значимыми факторами, определяющими интенсивность кашля, были объем форсированного выдоха за 1 с и наличие легочного фиброза.

Заключение. Пациенты с ФГП, особенно с паттерном ОИП, по тяжести функциональных нарушений и клинических проявлений сопоставимы с пациентами с ИЛФ. Одышка и кашель тесно связаны с десатурацией при нагрузке, функциональными показателями и наличием легочного фиброза по ВРКТ, что следует учитывать при оценке клинической картины ГП и ИЛФ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, гиперчувствительный пневмонит, идиопатический легочный фиброз, одышка, кашель

Для цитирования: Суворова О.А., Трушенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Левина Ю.А., Мержоева З.М., Авдеев С.Н. Клинические характеристики идиопатического легочного фиброза и гиперчувствительного пневмонита в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2025;27(3):179–186. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203265

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Суворова Ольга Александровна** – ассистент каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: olga.a.suvorova@mail.ru

Трушенко Наталья Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. Научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Лавгинова Баина Баатовна – ординатор каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Левина Юлия Алексеевна – ординатор каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Мержоева Замира Магомедовна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИ пульмонологии», дир. Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», гл. внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России

[✉] **Olga A. Suvorova** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: olga.a.suvorova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9661-7213

Natalia V. Trushenko – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology. ORCID: 0000-0002-0685-4133

Baina B. Lavginova – Medical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1254-6863

Iuliia A. Levina – Medical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0928-2900

Zamira M. Merzhoeva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3174-5000

Sergey N. Avdeev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Features of the clinical picture and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis

Olga A. Suvorova^{✉1}, Natalia V. Trushenko^{1,2}, Baina B. Lavginova¹, Luliia A. Levina¹, Zamira M. Merzhoeva¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and hypersensitivity pneumonitis (HP) are interstitial lung diseases with similar symptoms: dyspnea and cough, which determine disease severity and serve as prognostic markers.

Aim. To compare clinical and functional characteristics and their dynamics in patients with IPF and different HP phenotypes, and to assess the relationship between symptoms and objective test results.

Materials and methods. A longitudinal observational study included 153 patients (48 with IPF, 105 with HP, including 72 fibrotic HP [fHP], of whom 32 had a UIP pattern). Demographic, anamnestic, and functional parameters (spirometry, body plethysmography, DLco) were analyzed. Dyspnea (mMRC scale), cough (VAS and LCQ questionnaire), 6MWT results, HRCT changes, and echocardiographic signs of right heart dysfunction were assessed at baseline and after 12 months. Statistical analysis included nonparametric tests, Spearman correlation, and multiple linear regression to evaluate the impact of parameters on dyspnea and cough.

Results. Patients with fHP and fHP+UIP did not significantly differ from IPF patients in dyspnea severity (mMRC), cough intensity (VAS), or functional parameters. Mortality and disease progression were comparable between IPF, fHP, and fHP+UIP groups. Dyspnea severity correlated with GAP scores, 6MWT distance, SpO₂ at baseline and end of 6MWT, presence of fibrosis on HRCT, functional parameters (DLco, CPI, etc.), and Charlson Comorbidity Index. Regression analysis showed that end-exercise SpO₂ and pulmonary fibrosis had the greatest impact on dyspnea. Cough correlated with fibrosis, dyspnea (mMRC), and functional parameters (FVC, FEV1, CPI). FEV1 and pulmonary fibrosis were the most significant predictors of cough severity.

Conclusion. Patients with fHP, particularly those with a UIP pattern, have comparable functional impairment and clinical manifestations to IPF patients. Dyspnea and cough are closely associated with exertional desaturation, functional parameters, and pulmonary fibrosis on HRCT, which should be considered when evaluating HP and IPF.

Keywords: interstitial lung diseases, hypersensitivity pneumonitis, idiopathic pulmonary fibrosis, dyspnea, cough

For citation: Suvorova OA, Trushenko NV, Lavginova BB, Levina luA, Merzhoeva ZM, Avdeev SN. Features of the clinical picture and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis. *Consilium Medicum*. 2025;27(3):179–186. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203265

Введение

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), которое чаще диагностируется у пожилых людей, характеризуется прогрессирующим легочным фиброзом по данным высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) органов грудной клетки (ОГК), сопровождается прогрессирующей одышкой и неуклонным снижением функции дыхания [1, 2].

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – иммуноопосредованное заболевание, которое развивается у предрасположенных лиц вследствие ингаляционного воздействия антигенов и нередко приводит к формированию легочного фиброза, по своим клиническим и функциональным характеристикам приближающегося к ИЛФ [3, 4]. Согласно клиническим рекомендациям ГП делится на фибротический (фГП) и нефибротический (нфГП) фенотипы на основании данных ВРКТ ОГК и/или гистологической картины, что важно для выбора тактики лечения и определения прогноза [4].

Ключевые клинические проявления обоих заболеваний – одышка и кашель, которые не только определяют тяжесть состояния пациентов, но и служат важными прогностическими маркерами. Одышка, оцениваемая по шкале mMRC, коррелирует со степенью функциональных нарушений и считается независимым предиктором выживаемости [5]. Кашель, симптом, значение которого часто недооценивается при ИЗЛ, существенно влияет на повседневную активность пациентов и ассоциируется с прогрессированием заболевания [6, 7].

Несмотря на схожесть клинической картины, ИЛФ и ГП имеют различия в патофизиологических механизмах, возрастном распределении и коморбидном фоне пациентов. Пациенты с ИЛФ, как правило, старше, имеют более выраженную коморбидную патологию, включая сердечно-сосудистые заболевания, это чаще мужчины [8]. В то же время ГП характеризуется более длительным периодом

до установления диагноза, обусловленным трудностями идентификации причинного антигена и дифференциального диагноза, что приводит к отсрочке в назначении терапии и более выраженным функциональным нарушениям на момент постановки диагноза [9].

Особый интерес представляет фГП, который по своим клинико-функциональным характеристикам и прогнозу приближается к ИЛФ. По данным исследований, у 30–40% пациентов с фГП по данным ВРКТ выявляется паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), ассоциированный с более быстрым прогрессированием и худшей выживаемостью [10]. При этом пациенты с фГП+ОИП часто получают антифибротическую терапию (АФТ) с запозданием, что подчеркивает необходимость совершенствования ранней диагностики этого фенотипа [9].

Цель исследования – сравнительный анализ клинических характеристик, функциональных параметров и их динамики у пациентов с ИЛФ и различными фенотипами ГП в реальной клинической практике и оценка взаимосвязи основных клинических симптомов с данными объективных методов исследования.

Материалы и методы

Проведено продольное наблюдательное неинтервенционное исследование на базе Клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). В исследовании анализировали данные анамнеза, клинические характеристики, лабораторные параметры, спирометрию, бодиплетизмографию, диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DLco), эхокардиографию и результаты ВРКТ ОГК у пациентов с диагнозами ИЛФ и ГП. Оценку проводили на исходном уровне, а также через 6 и 12 мес наблюдения. Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) и одобрено Экспертным комитетом ФГАОУ ВО «Первый

МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №19-23. От всех участников получено письменное информированное согласие.

Пациенты. В исследование включены 153 пациента (48 с диагнозом ИЛФ и 105 с ГП) старше 18 лет. Группа ГП разделена на фГП и нфГП, с отдельной подгруппой пациентов с фГП, у которых на ВРКТ выявлен паттерн ОИП. Классификация фГП и нфГП основывалась на официальных рекомендациях ATS/JRS/ALAT 2020 г. [4]. Диагноз ГП устанавливался мультидисциплинарной комиссией на основании клинических симптомов, анамнеза, данных ВРКТ и при наличии данных гистологического исследования и/или исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа [11, 12]. Паттерн ОИП определялся в соответствии с рекомендациями ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 г. [13]. Диагноз ИЛФ подтверждался в соответствии с рекомендациями ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 г. и их обновлениями 2022 г., с учетом анамнеза, лабораторных тестов, данных ВРКТ и гистологических данных при их наличии [1, 13]. Прогрессирование заболевания оценивали по клиническим критериям ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 г. [1].

Сбор данных. Анализировали демографические и клинические характеристики, включая длительность заболевания, возраст, пол, индекс массы тела, индекс курения, пальцы в виде «баранных палочек», цианоз, отеки, выраженность одышки [определяли по шкале Medical Research Council (mMRC)] [14], выраженность кашля [оценивалась по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и по данному опроснику the Leicester Cough Questionnaire (LCQ)] [15], коморбидные состояния (индекс коморбидности Чарльсона) [16]. Также оценивали результаты 6-минутного теста ходьбы (6МТХ), параметры функции легких [форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), DLco], отдельные параметры эхокардиографии [размеры камер правого сердца, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), экскурсия систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и лабораторные показатели, включая параметры газов крови [парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂), парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂)]. Для всех участников рассчитывали индекс и стадию GAP (Gender – Age – Physiology) на основе пола, возраста, ФЖЕЛ и DLco в процентах от должных значений [17]. Спирометрию и бодиплетизмографию проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (ERS) [18]. Рассчитан индекс CPI (Composite Physiologic Index) по формуле: $91,0 - (0,65 \times DLco, \% \text{ долж.}) - (0,53 \times ФЖЕЛ, \% \text{ долж.}) + (0,34 \times ОФВ_1, \% \text{ долж.})$ [19]. Влияние кашля на качество жизни оценивали с помощью опросника по кашлю LCQ, который состоит из 19 пунктов с 7 вариантами ответов. Средние баллы рассчитывали отдельно для 3 доменов: физическое, психологическое и социальное воздействие, а общий балл получен путем суммирования средних значений доменов.

Статистический анализ. Описательная статистика включала медиану и интерквартильный размах или среднее значение и стандартное отклонение для непрерывных переменных, а также проценты для категориальных переменных. Для сравнения групп по непрерывным переменным использовали критерий Манна-Уитни (для двух групп) и критерий Краскела-Уоллиса (для нескольких групп). Категориальные переменные анализировали с использованием точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат Пирсона. Парные группы оценивали с использованием критерия Вилкоксона, корреляции – с помощью метода Спирмена. Линейный регрессионный анализ вы-

полнен для поиска связи между шкалой mMRC и ВАШ для кашля с клиническими параметрами и показателями функции легких. Статистическую значимость установили на уровне $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 26 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Сравнительный анализ ИЛФ и ГП

В исследование включены 153 пациента: 48 с диагнозом ИЛФ и 105 с ГП. Среди пациентов с ГП у 72 (68,6%) наблюдался фГП, из них у 32 (30,5%) выявлен паттерн ОИП на ВРКТ, у 33 (31,4%) пациентов – нфГП.

Между пациентами с ИЛФ и ГП обнаружены значимые различия по ряду общих характеристик (табл. 1): пациенты с ИЛФ старше [70 (65–74) лет vs 59 (49–66) лет; $p < 0,001$], с преобладанием мужчин (71% при ИЛФ vs 24% при ГП; $p < 0,001$) и большим стажем курения [10 (0–43) пачка-лет при ИЛФ vs 0 (0–0) пачка-лет при ГП; $p < 0,001$]. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний выше у пациентов с ИЛФ (80% vs 41%; $p < 0,001$), как и индекс коморбидности Чарльсона [5 (4–7) баллов при ИЛФ vs 3 (2–5) баллов при ГП; $p < 0,001$].

С клинической точки зрения тяжесть одышки по шкале mMRC значительно выше у пациентов с ИЛФ по сравнению с ГП [3 (3–4) балла vs 3 (2–3,5) балла; $p = 0,019$]. Однако при сравнении ИЛФ с подгруппами фГП или ГП+ОИП значимых различий в тяжести одышки не выявлено. Также не обнаружено статистически значимых различий в выраженности кашля по ВАШ [5 (3–7) при ИЛФ vs 5 (2,5–7,0) при ГП; $p = 0,795$] или его влиянии на качество жизни (по опроснику LCQ) между пациентами с ИЛФ и ГП [14,32 (12,67–17,13) при ИЛФ vs 13,17 (11,10–15,57) при ГП; $p = 0,475$].

При проведении 6МТХ дистанция, пройденная пациентами с ИЛФ, значительно меньше [280 (200–320) м] по сравнению с группой ГП [360 (240–460) м; $p = 0,025$]. Однако значимых различий между группами по показателям SpO₂ во время 6МТХ и данным газового анализа артериальной крови не выявлено.

Анализ параметров функции внешнего дыхания не выявил значимых различий между группами ИЛФ и ГП по ФЖЕЛ или ОЕЛ. Однако при сравнении ИЛФ с подгруппами фГП+ОИП оказалось, что исходные значения ФЖЕЛ выше в группе ИЛФ: ФЖЕЛ [2,4 (1,6–3,0) л при ИЛФ vs 1,8 (1,4–2,4) л при фГП; $p = 0,020$ vs 2,2 (1,6–2,3) при ГП+ОИП; $p = 0,008$], ФЖЕЛ % долж. [67 (55–78) % при ИЛФ vs 55 (46–79) % при фГП; $p = 0,053$ vs 52 (46–61) % при ГП+ОИП; $p = 0,003$].

ОФВ₁ значительно ниже у пациентов с ГП по сравнению с ИЛФ [63 (51–82) % долж. vs 75 (62–84) % долж.; $p = 0,042$], тогда как соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ существенно не различалось. ООЛ значительно выше у пациентов с ГП, чем с ИЛФ [72 (53–94) % долж. при ГП vs 54 (42–78) % долж. при ИЛФ; $p = 0,007$]. В то же время DLco значительно ниже у пациентов с ИЛФ по сравнению с ГП [35 (29–45) % долж. vs 43 (31–59) % долж.; $p = 0,004$], при этом значимых различий между ИЛФ и подгруппами фГП или ГП+ОИП не наблюдалось.

Эхокардиографические показатели легочной гемодинамики также различались: СДЛА при ИЛФ выше, чем при ГП [50 (40–62) мм рт. ст. vs 40 (33–50) мм рт. ст.; $p = 0,010$], а соотношение TAPSE/СДЛА – ниже [0,49 (0,34–0,63) vs 0,59 (0,48–0,71); $p = 0,005$]. Однако площадь правого предсердия и значения TAPSE существенно не различались.

До проведения мультидисциплинарного консилиума и постановки окончательного диагноза АФТ чаще назначалась пациентам с ИЛФ (21% vs 8%; $p = 0,035$), тогда как глюкокортикостероиды (67% vs 41%; $p = 0,006$) и терапия микофенолата мофетилом (18% vs 2%; $p = 0,013$) чаще при-

Таблица 1. Сравнение пациентов с ИЛФ и ГП, а также ИЛФ с фГП и фГП с ОИП по данным ВРКТ							
Показатель	ИЛФ, n=48	ГП, n=105	p (ИЛФ vs ГП)	фГП, n=72	p (ИЛФ vs фГП)	фГП+ОИП, n=32	p (ИЛФ vs фГП+ОИП)
Продолжительность заболевания (общая), мес	37 (18–65)	46 (23–96)	0,177	48 (24–120)	0,075	84 (36–192)	0,003
Время между началом симптомов и постановкой диагноза, мес	17 (5–36)	24 (10–55)	0,139	24 (10–60)	0,120	45 (18–120)	0,005
GAR, баллы	4,5 (4,0–5,0)	3,0 (2,0–4,0)	<0,001	3,0 (2,0–4,0)	<0,001	3,0 (2,0–4,0)	0,002
GAR, стадия	2 (2–2)	1 (1–2)	<0,001	1 (1–2)	<0,001	1 (1–2)	0,002
Паттерн ОИП, абс. (%)	48 (100)	32 (32)	<0,001	32 (44)	<0,001	–	–
Возраст, лет	70 (65–73)	59 (49–66)	<0,001	61 (54–68)	<0,001	58 (48–65)	<0,001
Муж/жен, абс. (%)	34 (71)/14 (29)	25 (24)/80 (76)	<0,001	17 (24)/55 (76)	<0,001	10 (31)/22 (69)	0,001
Индекс курения, пачка-лет	10 (0–43)	0 (0–0)	<0,001	0 (0–0)	<0,001	0 (0–0)	0,001
ИМТ, кг/м ²	27,6 (24,9–30,1)	27,8 (24,1–32,4)	0,526	28,4 (24,4–32,4)	0,347	26,5 (22,0–29,6)	0,331
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	40 (89)	62 (65)	0,004	50 (76)	0,137	19 (66)	0,020
Сердечно-сосудистые заболевания, абс. (%)	36 (80)	39 (41)	<0,001	33 (50)	0,002	15 (52)	0,019
ГЭРБ, абс. (%)	6 (13)	28 (30)	0,038	20 (30)	0,066	7 (24)	0,348
Индекс Чарльсона, баллы	5 (4–7)	3 (2–5)	<0,001	4 (2–5)	0,001	3 (2–4)	<0,001
mMRC, баллы	3 (3–4)	3 (2–3,5)	0,019	3 (2–4)	0,327	3 (2–4)	0,128
Кашель, абс. (%)	38 (83)	83 (83)	1,000	60 (87)	0,810	27 (90)	0,511
Кашель по ВАШ, баллы	5,0 (3,0–7,0)	5,0 (2,5–7,0)	0,795	6,0 (4,0–7,0)	0,330	5,5 (4,0–8,0)	0,404
LCQ, баллы	14,32 (12,67–17,13)	13,17 (11,10–15,57)	0,475	13,13 (10,50–14,74)	0,321	14,57 (12,55–17,32)	0,796
Барабанные палочки, абс. (%)	20 (46)	19 (20)	0,004	14 (20)	0,005	7 (24)	0,085
Инспираторный писк, абс. (%)	2 (5)	17 (18)	0,036	13 (20)	0,043	6 (21)	0,034
Крепитация, абс. (%)	41 (100)	83 (91)	0,057	60 (94)	0,056	25 (89)	0,335
6МТХ, дистанция, м	280 (200–320)	360 (240–460)	0,025	329 (200–430)	0,280	353 (130–475)	0,340
6МТХ, SpO ₂ в начале теста, %	93 (90–96)	94 (92–96)	0,257	94 (92–96)	0,420	94 (93–96)	0,458
6МТХ, SpO ₂ в конце теста, %	84 (78–88)	84 (80–88)	0,988	83 (78–87)	0,930	83 (78–86)	0,500
ФЖЕЛ, л	2,4 (1,6–3,0)	2,1 (1,5–2,8)	0,129	1,8 (1,4–2,4)	0,020	2,2 (1,6–2,3)	0,008
ФЖЕЛ, % долж.	67 (55–78)	60 (47–80)	0,133	55 (46–79)	0,053	52 (46–61)	0,003
ОФВ ₁ , л	2,1 (1,5–2,4)	1,7 (1,3–2,2)	0,146	1,5 (1,2–2,1)	0,016	1,5 (1,2–1,9)	0,019
ОФВ ₁ , % долж.	75 (62–84)	63 (51–82)	0,042	61 (48–82)	0,019	57 (45–68)	0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	86,3 (79,6–90,6)	84,9 (81,3–89,9)	0,845	85,5 (80,6–90,0)	0,903	86,3 (80,7–91,0)	0,724
ОЕЛ, л	325 (2,91–4,50)	3,32 (2,69–4,11)	0,431	3,3 (2,6–3,9)	0,156	1,2 (0,9–1,5)	0,063
ОЕЛ, % долж.	60 (51–72)	62 (52–82)	0,478	61 (47–78)	0,877	56 (46–67)	0,210
ООЛ, л	1,22 (0,97–1,58)	1,18 (0,91–1,63)	0,958	1,2 (0,9–1,5)	0,861	1,2 (0,9–1,5)	0,491
ООЛ, % долж.	54 (42–78)	72 (53–94)	0,007	69 (53–85)	0,018	70 (56–83)	0,080
DLco, мл/мин/мм рт. ст.	7,75 (5,71–10,06)	10,0 (6,93–12,64)	0,011	9,01 (6,32–12,13)	0,093	8,26 (5,93–12,13)	0,495
DLco, % долж.	35 (29–45)	43 (31–59)	0,004	39 (29–57)	0,061	38 (29–54)	0,372
PaO ₂ /FiO ₂ , %	305 (267–338)	321 (267–362)	0,695	321 (262–350)	0,908	336 (310–367)	0,110
Линейный размер правого желудочка, мм	38 (36–42)	37 (36–39)	0,133	38 (36–39)	0,155	38 (35–39)	0,321
Площадь правого предсердия, мм	16,3 (14,2–20,0)	15,0 (14,0–17,0)	0,085	15,0 (14,0–17,0)	0,103	15,0 (14,0–18,0)	0,131
СДЛА, мм рт. ст.	50 (40–62)	40 (33–50)	0,010	41 (35–51)	0,027	41 (35–48)	0,141
TAPSE, мм	23 (22–25)	24,5 (23–25)	0,100	24 (23–25)	0,269	23,5 (22–25)	0,898
TAPSE/СДЛА	0,49 (0,34–0,63)	0,59 (0,48–0,71)	0,005	0,55 (0,48–0,69)	0,016	0,54 (0,47–0,63)	0,225
Прогрессирование, абс. (%)	14 (61)	23 (55)	0,634	19 (66)	0,730	10 (91)	0,072
Летальность, абс. (%)	6 (25)	4 (7)	0,023	4 (10)	0,092	3 (14)	0,370

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода (Fraction of Inspired Oxygen).

менялись у пациентов с ГП. Значимых различий в исходном статусе оксигенации или потребности в длительной кислородотерапии при поступлении в стационар не выявлено (32% в ИЛФ vs 28% в ГП).

Сравнительный анализ фГП и нфГП

Сравнительный анализ между фГП и нфГП выявил значимые различия по нескольким параметрам соответственно: возраст [61 (54–68) лет vs 52 (44–58) лет; $p=0,001$], распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (50% vs 20%; $p=0,016$), индекс коморбидности Чарльсона [4 (2–5) балла vs 2 (1–4) балла, $p=0,017$], а также показатели GAP [3 (2–4) балла vs 2 (1–3) балла; $p<0,001$]; стадия GAP 2 (2–2) vs 1 (1–2), $p=0,004$]. Тяжесть одышки (по шкале mMRC) также выше [3 (2–4) балла vs 2 (1,5–3) балла; $p=0,010$], как и интенсивность кашля по ВАШ [6 (4–7) vs 2 (1–5); $p=0,001$]. Дистанция в 6МТХ меньше [329 (300–430) м vs 400 (365–510) м; $p=0,018$], SpO₂ в конце теста – значительно ниже [83 (78–87)% vs 97 (82–88)%; $p=0,035$].

Пациенты с фГП также отличались от нфГП по данным инструментальных методов обследования: ФЖЕЛ [1,8 (1,4–2,4) л vs 2,5 (1,7–3,2) л; $p=0,011$], ОФВ₁ [1,5 (1,2–2,1) л vs 2,2 (1,6–2,7) л; $p=0,008$], ОЕЛ [3,3 (2,6–3,9) л vs 3,9 (3,0–5,0) л; $p=0,008$], ООЛ [69 (53–85) % долж. vs 80 (62–113) % долж.; $p=0,035$] и DLco [39 (29–57) % долж. vs 56 (43–61) % долж.; $p=0,007$]. СДЛА выше в группе фГП [41 (35–51) мм рт. ст. vs 35 (31–31) мм рт. ст.; $p=0,024$], а соотношение TAPSE/СДЛА – ниже [0,55 (0,48–0,69) vs 0,69 (0,51–0,81); $p=0,030$].

Важно отметить, что при сравнении подгрупп фГП в зависимости от наличия или отсутствия паттерна ОИП выявлены значимые различия в продолжительности заболевания (фГП+ОИП и фГП без ОИП соответственно): [84 (36–192) мес vs 37 (21–81) мес; $p=0,013$] и задержке между появлением симптомов и постановкой диагноза [45 (18–120) мес vs 24 (6–40) мес; $p=0,017$].

Пациенты с фГП+ОИП по сравнению с фГП без ОИП демонстрировали значительно более низкие показатели функции легких, включая ФЖЕЛ [52 (46–61) % долж. vs 63 (47–85) % долж.; $p=0,032$], ОФВ₁ [57 (45–68) % долж. vs 66 (53–87) % долж.; $p=0,046$] и ОЕЛ [56 (46–67) % долж. vs 64 (54–83) % долж.; $p=0,020$]; рис. 1, 2.

Оценка динамических данных. Динамические данные представлены в группе ИЛФ у 20 из 48 (42%) пациентов и в группе ГП у 69 из 153 (45%) пациентов. Средний период наблюдения в исследовании составил 7 (5–11) мес.

При контрольном обследовании через 6 и 12 мес различия между пациентами с ИЛФ и ГП по ключевым клинико-функциональным параметрам минимизированы. Статистически значимые различия через 12 мес наблюдались только по показателю DLco [41 (36–44)% долж. vs 51 (41–63) % долж.; $p=0,019$].

При сравнении ИЛФ и ГП в течение 1-летнего периода наблюдения статистически значимых различий в прогрессировании заболевания не выявлено. Летальность выше в группе ИЛФ по сравнению с ГП (25% vs 7%; $p=0,023$), однако различий не обнаружено при сравнении групп ИЛФ и фГП (25% vs 10%; $p=0,092$), а также ИЛФ и ГП+ОИП (25% vs 14%; $p=0,370$).

Взаимосвязь интенсивности одышки и кашля с клинико-функциональными показателями. Анализ выявил статистически значимые корреляции между выраженностью одышки по шкале mMRC и рядом клинико-функциональных показателей. Наибольшая корреляция наблюдалась с баллами ($r=0,684$; $p<0,001$) и стадией ($r=0,629$; $p<0,001$) по шкале GAP: это демонстрирует тесную взаимосвязь между тяжестью одышки и прогностическими показателями заболевания. Существенная обратная корреляция выявлена с дистанцией в 6МТХ ($r=-0,529$; $p<0,001$), а также с показателями SpO₂ как в начале ($r=0,372$; $p<0,001$), так и в конце теста ($r=-0,324$; $p=0,002$).

Рис. 1. Значение mMRC в группах пациентов с ИЛФ, фГП и нфГП

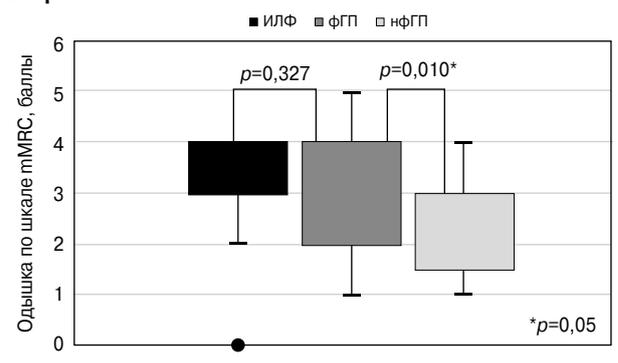
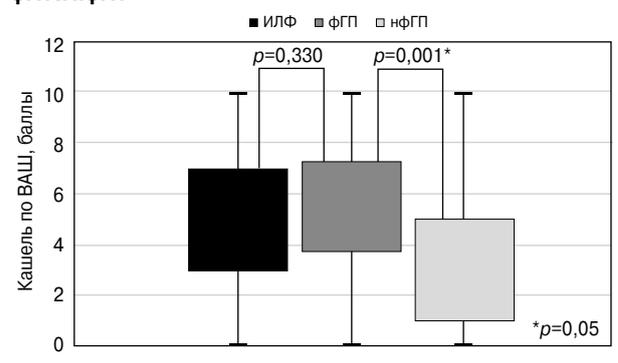


Рис. 2. Значение кашля по ВАШ в группах пациентов с ИЛФ, фГП и нфГП



Также выявлена корреляционная связь выраженности одышки по шкале mMRC с интенсивностью кашля по ВАШ ($r=0,332$; $p=0,003$).

Выраженность одышки зависела и от степени функциональных нарушений. Наиболее сильная обратная корреляция отмечена с DLco ($r=-0,579$; $p<0,001$) и CPI ($r=0,551$; $p<0,001$). Остальные спирометрические показатели – ФЖЕЛ ($r=-0,289$; $p=0,002$), ОФВ₁ ($r=-0,265$; $p=0,004$), ОЕЛ ($r=-0,341$; $p<0,001$), ООЛ ($r=-0,296$; $p=0,002$), ЖЕЛ ($r=-0,261$; $p=0,006$) и ФОЕ ($r=-0,381$; $p<0,001$) – показали умеренные, но статистически значимые обратные корреляционные связи с выраженностью одышки. Наличие легочного фиброза по данным ВРКТ также коррелировало с показателями mMRC ($r=0,294$; $p=0,001$).

Следует учитывать и значимую корреляционную связь между интенсивностью одышки по шкале mMRC и индексом коморбидности Чарльсона ($r=0,186$; $p=0,048$).

В ходе корреляционного анализа выявлена связь интенсивности кашлевого синдрома по ВАШ с показателями mMRC ($r=0,332$; $p=0,003$) и наличием фиброза ($r=0,333$; $p=0,002$). Такие функциональные параметры, как ФЖЕЛ ($r=-0,231$; $p=0,038$), ОФВ₁ ($r=-0,297$; $p=0,007$) и ЖЕЛ ($r=-0,232$; $p=0,041$), также находились в обратной корреляционной зависимости с выраженностью кашля. Наиболее сильная корреляция интенсивности кашля выявлена с комплексным показателем CPI ($r=0,551$; $p<0,001$).

Регрессионный анализ

Оценка показателя mMRC при однофакторном линейном регрессионном анализе зависела от следующих переменных: кашель по ВАШ ($R^2=0,111$; $p=0,003$), GAP-баллы ($R^2=0,417$, $p<0,001$), стадия GAP ($R^2=0,353$; $p<0,001$), дистанция в тесте 6МТХ ($R^2=0,263$; $p<0,001$), SpO₂ в начале 6МТХ ($R^2=0,138$; $p<0,001$), SpO₂ в конце 6МТХ ($R^2=0,107$; $p=0,002$), ФЖЕЛ % долж. ($R^2=0,106$; $p<0,001$), ОФВ₁ % долж. ($R^2=0,086$; $p=0,002$), ОЕЛ % долж. ($R^2=-0,154$; $p<0,001$),

ООЛ % долж. ($R^2=0,111$; $p<0,001$), ЖЕЛ % долж. ($R^2=0,102$; $p=0,001$), ФОВ % долж. ($R^2=0,908$; $p<0,001$), DLco % долж. ($R^2=0,340$; $p<0,001$), СРІ ($R^2=0,343$; $p<0,001$), легочный фиброз ($R^2=0,294$; $p=0,001$), индекс Чарлсона ($R^2=0,192$; $p=0,041$), СДЛА ($R^2=0,230$; $p=0,028$).

При использовании множественного линейного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных оптимальная модель ($R^2=0,646$; $p=0,004$), определяющая зависимость mMRC от ряда независимых параметров, включала следующие характеристики пациентов: SpO₂ в конце 6МТХ (стандартизированный коэффициент регрессии $\beta=0,027$; $p=0,022$) и наличие фиброза по ВРКТ ($\beta=0,021$, $p=0,025$).

Оценка кашля по ВАШ при однофакторном линейном регрессионном анализе зависела от следующих переменных: mMRC ($R^2=0,111$; $p=0,003$), наличие фиброза ($R^2=0,108$; $p=0,002$), ФЖЕЛ % долж. ($R^2=0,082$; $p=0,009$), ОФВ₁ % долж. ($R^2=0,107$; $p=0,003$), ЖЕЛ % долж. ($R^2=0,073$; $p=0,016$).

При использовании множественного линейного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных оптимальная модель ($R^2=0,478$; $p<0,0001$), оценивающая значимость влияния различных факторов на интенсивность кашля, включала следующие характеристики пациентов: легочный фиброз ($\beta=1,84$; $p=0,02$) и ОФВ₁ % долж. ($\beta=-0,32$, $p=0,021$).

Обсуждение

ГП и ИЛФ характеризуются прогрессирующим течением и значительным влиянием на функциональные показатели, что подтверждается результатами нашего исследования и ранее опубликованных работ [2, 8].

Наши данные демонстрируют, что пациенты с ГП, особенно с фГП и паттерном ОИП, имеют сопоставимую с ИЛФ степень тяжести заболевания по ключевым показателям. При сравнении функциональных параметров обращает на себя внимание, что группа пациентов с фГП+ОИП демонстрировала даже более низкие значения ФЖЕЛ [52 (46–61) % долж.], чем группа с ИЛФ [67 (55–78) % долж.]. Более низкие показатели mMRC и DLco при ИЛФ по сравнению с ГП, вероятно, обусловлены в том числе возрастными особенностями пациентов [70 (65–74) лет vs 59 (49–66) лет], большим количеством сопутствующих заболеваний [индекс Чарлсона 5 (4–7) баллов vs 3 (2–5) балла] и более высокой частотой легочной гипертензии [СДЛА 50 (40–62) мм рт. ст. vs 40 (33–50) мм рт. ст.].

Результаты подтверждают, что фГП, особенно при наличии паттерна ОИП, представляет собой не менее тяжелое заболевание, чем ИЛФ, что согласуется с результатами исследований М. Alberti и соавт., показавших сопоставимые темпы прогрессирования и выживаемости при этих состояниях [20]. Подчеркивают тяжесть пациентов с фГП и результаты post-hoc-анализа исследований INPULSIS и INBUILD, продемонстрировавшие схожие темпы прогрессирования фГП и ИЛФ [21].

По нашим данным у 44% пациентов с фГП выявлен паттерн типичной ОИП по ВРКТ, что сопоставимо с данными когортного исследования Т. Adams и соавт., согласно которым среди всех пациентов с фГП у 30,8% выявлено «сотое легкое» по КТ [10].

Важно отметить, что в нашем исследовании, как и в работе G. Juliá-Serdá и соавт., пациенты с фГП характеризовались худшей выживаемостью и более быстрым прогрессированием по сравнению с нфГП [22]. Особого внимания заслуживает тот факт, что при фГП+ОИП отмечали значительно больший стаж заболевания, чем при фГП без ОИП [84 (36–192) мес vs 37 (21–81) мес] и более длительный период между появлением симптомов и установлением диагноза [45 (18–120) мес vs 24 (6–40) мес]. ГП часто не распознается и ошибочно диагностируется как респираторная инфекция или идиопатическое ИЗЛ, что откладывает назначение эффективной терапии [12]. Клиническая значимость этой проблемы в рамках нашей работы подтверждается тем, что, несмотря на сопоставимую с ИЛФ тяжесть состояния, пациенты с фГП+ОИП значительно реже получали АФТ (8% vs 21%). Этот факт, наряду с выявленной нами сопоставимой летальностью в группах ИЛФ и ГП+ОИП (25% vs 14%; $p=0,370$), подтверждает необходимость пересмотра подходов к ведению таких пациентов, оптимизации диагностики и своевременного начала терапии, в том числе антифибротическими препаратами.

Интересной находкой нашего исследования стали более низкие показатели ОФВ₁ при ГП по сравнению с ИЛФ [63 (51–82) % долж. vs 75 (62–84) % долж.] и более высокие значения ООЛ [72 (53–94) % долж. vs 54 (42–78) % долж.]. Эти особенности могут отражать поражение дыхательных путей при ГП, что согласуется с данными Т. Petnak и соавт., выявивших отдельную подгруппу пациентов с фГП и обструктивными нарушениями [23]. Патогенетически это может быть связано с развитием бронхоолита как одного из компонентов ГП, однако данный вопрос требует дальнейших исследований для уточнения механизмов и клинического значения этих изменений [23].

Результаты настоящего исследования подчеркивают высокую распространенность и клиническую значимость таких симптомов, как одышка и кашель, у пациентов с ИЛФ и ГП.

Одышка, оцениваемая по шкале mMRC, представляет собой комплексный показатель, зависящий от множества факторов: изменений DLco, кислородного статуса и степени фиброзных изменений по данным ВРКТ. Это один из предикторов смертности и прогрессирования у пациентов с фиброзными ИЗЛ [5, 24]. Так, в исследовании Y. Liao и соавт. показатель шкалы mMRC у пациентов с ИЛФ являлся предиктором смертности по данным ROC-анализа (AUC 0,82 [95% доверительный интервал 0,73–0,89]) [5], а в работе J. Fan и соавт. высокие показатели шкалы mMRC повышали риск прогрессирования заболевания (отношение шансов 4,9; 95% доверительный интервал 2,8–9,5) [24]. По данным O. Mendoza и соавт., mMRC коррелирует с функциональными показателями, дистанцией 6МТХ и SpO₂ в конце 6МТХ у пациентов с ИЛФ [25].

При проведении множественного регрессионного анализа в рамках нашего исследования выявлено, что наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на интенсивность одышки по шкале mMRC, можно считать SpO₂ в конце 6МТХ ($\beta=0,027$; $p=0,022$) и наличие фиброза по ВРКТ ($\beta=0,021$; $p=0,025$). Примечательно, что в нашем исследовании одышка сильнее коррелировала с диффузионной способностью легких ($r=-0,579$ для DLco) и интегральным индексом СРІ ($r=0,551$), чем с объемными показателями, что подчеркивает важность оценки газообменной функции для интерпретации данного клинического симптома.

Кашель остается часто недооцениваемым, но крайне важным симптомом при ИЗЛ. Наши данные подтверждают высокую распространенность этого симптома – до 83% среди всех пациентов как с ИЛФ, так и с ГП. По данным других исследователей распространенность хронического кашля колеблется от 30 до почти 90% при различных ИЗЛ, при этом наибольшая частота наблюдается у пациентов с ИЛФ [26]. В работе R. Sato и соавт. (2019 г.) показали, что интенсивность и частота кашля у пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией обратно пропорциональны DLco ($r=-0,316$; $p=0,010$) и прямо пропорциональны индексу СРІ ($r=0,370$; $p=0,002$) [27]. Кашель также ассоциируется с прогрессированием болезни, снижением DLco и ухудшением прогноза, включая повышение риска трансплантации легких и смертности [7, 28]. Хронический кашель значительно снижает качество жизни пациентов,

а его интенсивность коррелирует с тяжестью заболевания, что делает его важным маркером для оценки эффективности терапии и прогноза при ИЗЛ [27, 29].

В нашем исследовании выявлена взаимосвязь интенсивности кашля и одышки, а также влияние функциональных показателей и легочного фиброза на выраженность кашлевого синдрома. Регрессионный анализ показал, что наибольший вклад в интенсивность кашля вносит наличие фиброза по ВРКТ и уровень ОФВ₁. Данных о взаимосвязи кашля и патогенетических механизмов, гистологических характеристик и ВРКТ-признаков при ИЗЛ крайне мало. Ряд исследователей демонстрируют, что выраженность кашля зависит от степени легочного фиброза (наличия тракционных бронхоэктазов по ВРКТ), что, предположительно, может быть обусловлено влиянием нарушения архитектоники легочной ткани на стимуляцию кашлевых рецепторов [30]. Указанные данные согласуются с результатами нашей работы о взаимосвязи кашля и наличия признаков легочного фиброза по ВРКТ, что особенно важно учитывать у пациентов с ГП. Выявленная связь с ОФВ₁ требует дальнейшего изучения и, возможно, отражает поражение дыхательных путей при ГП.

Заключение

В реальной практике пациенты с ГП, особенно с фиброзным фенотипом и «сотовым легким» по ВРКТ, сопоставимы по выраженности клинических симптомов, степени дыхательной недостаточности и тяжести функциональных нарушений с пациентами с ИЛФ. Полученные результаты подчеркивают необходимость ранней диагностики и своевременного назначения соответствующей терапии при ГП. Кашель и одышка считаются ведущими клиническими симптомами как при ИЛФ, так и при ГП, и зависят от ряда функциональных показателей, дыхательной недостаточности, наличия коморбидной патологии и выраженности легочного фиброза по ВРКТ.

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. Концепция статьи – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, О.А. Суворова; концепция и дизайн исследования – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, О.А. Суворова; написание текста – О.А. Суворова, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Ю.А. Левина, З.М. Мерзоева; сбор и обработка материала – О.А. Суворова, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Ю.А. Левина; обзор литературы – О.А. Суворова, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Ю.А. Левина; перевод на английский язык – О.А. Суворова, Б.Б. Лавгинова, Ю.А. Левина; анализ материала – О.А. Суворова, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Ю.А. Левина, З.М. Мерзоева, С.Н. Авдеев; статистическая обработка – О.А. Суворова, Н.В. Трушенко; редактирование – О.А. Суворова, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Ю.А. Левина, З.М. Мерзоева, С.Н. Авдеев; утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко.

Contribution of authors. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Article concept – S.N. Avdeev, N.V. Trushenko, O.A. Suvorova; research concept and design – S.N. Avdeev, N.V. Trushenko, O.A. Suvorova; writing – O.A. Suvorova, N.V. Trushenko, B.B. Lavginova, Iu.A. Levina, Z.M. Merzhoeva; collection and processing of material – O.A. Suvorova, N.V. Trushenko, B.B. Lavginova, Iu.A. Levina; literature review – O.A. Suvorova, N.V. Trushenko, B.B. Lavginova, Iu.A. Levina; translation into English – O.A. Suvorova, B.B. Lavginova, Iu.A. Levina; analysis

of material – O.A. Suvorova, N.V. Trushenko, B.B. Lavginova, Iu.A. Levina, Z.M. Merzhoeva, S.N. Avdeev; statistical processing – O.A. Suvorova, N.V. Trushenko; editing – O.A. Suvorova, N.V. Trushenko, B.B. Lavginova, Iu.A. Levina, Z.M. Merzhoeva, S.N. Avdeev; approval of the final version of the article – S.N. Avdeev, N.V. Trushenko.

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №19-23. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Minutes №19-23. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

Литература/References

- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(9):e18-e47. DOI:10.1164/rccm.202202-03995T
- O'Brien EC, Hellkamp AS, Neely ML, et al. IPF-PRO Registry investigators. Disease Severity and Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Cross-Sectional Analysis of the IPF-PRO Registry. *Chest.* 2020;157(5):1188-98. DOI:10.1016/j.chest.2019.11.042
- Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013;144(5):1644-51. DOI:10.1378/chest.12-2685
- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-e69. DOI:10.1164/rccm.202005-2032ST
- Liao YW, Chen YM, Liu MC, et al. Multidisciplinary-derived clinical score for accurate prediction of long-term mortality in fibrotic lung disease patients. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):69. DOI:10.1186/s40001-024-01644-7
- Lee J, White E, Freiheit E, et al. Pulmonary Fibrosis Foundation. Cough-Specific Quality of Life Predicts Disease Progression Among Patients With Interstitial Lung Disease: Data From the Pulmonary Fibrosis Foundation Patient Registry. *Chest.* 2022;162(3):603-13. DOI:10.1016/j.chest.2022.03.025
- Khor YH, Johansson KA, Marcoux V, et al. CARE-PF Investigators. Epidemiology and Prognostic Significance of Cough in Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(8):1035-44. DOI:10.1164/rccm.202311-2101OC
- Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151425. DOI:10.1371/journal.pone.0151425
- Seixas E, Ferreira M, Serra P, et al. Criteria for progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis in a Portuguese patient cohort. *Afr J Thorac Crit Care Med.* 2022;28(4). DOI:10.7196/AJTCCM.2022.v28i4.250
- Adams TN, Batra K, Kypreos M, Glazer CS. Impact of radiographic honeycombing on transplant free survival and efficacy of immunosuppression in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):224. DOI:10.1186/s12890-023-02523-3
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Визель А.А., и др. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2025;35(1):16-41 [Avdeev SN, Aisanov ZR, Vizel AA, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology.* 2025;35(1):16-41 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41
- Суворова О.А., Трушенко Н.В., Самсонова М.В., и др. Гиперчувствительный пневмонит: современное состояние проблемы. *Медицина труда и промышленная экология.* 2024;63(6):408-19 [Suvorova OA, Trushenko NV, Samsonova MV, et al. Hypersensitivity pneumonitis: the current state of the problem. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2024;63(6):408-19 (in Russian)]. DOI:10.31089/1026-9428-2024-64-6-408-419
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmo-

- nary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68. DOI:10.1164/rccm.201807-1255ST
14. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J.* 1959;2:256-66. DOI:10.1136/bmj.2.5147.257
 15. Biring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax.* 2003;58(4):339-43. DOI:10.1136/thorax.58.4.339
 16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8
 17. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):684-91. DOI:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004
 18. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2101499. DOI:10.1183/13993003.01499-2021
 19. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(7):962-9. DOI:10.1164/rccm.2111053
 20. Alberti ML, Malet Ruiz JM, Fernández ME, et al. Comparative survival analysis between idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology.* 2020;26(1):3-9. DOI:10.1016/j.pulmoe.2019.08.007
 21. Maher TM, Brown KK, Kreuter M, et al. INBUILD trial investigators. Effects of nintedanib by inclusion criteria for progression of interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2004587. DOI:10.1183/13993003.04587-2020
 22. Juliá-Serdá G, Navarro-Esteve J, Doreste-Salgado L, et al. Survival and Lung Function Changes in Hypersensitivity Pneumonitis According to Radiological Phenotypes Compared With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cureus.* 2024;16(3):e57307. DOI:10.7759/cureus.57307
 23. Petnak T, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, et al. Phenotypic subtypes of fibrotic hypersensitivity pneumonitis identified by machine learning consensus clustering analysis. *Respir Res.* 2024;25(1):41. DOI:10.1186/s12931-024-02664-x
 24. Fan JJ, Gu JM, Xiao SY, et al. Risk factors for progression of pulmonary fibrosis: a single-centered, retrospective study. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1335758. DOI:10.3389/fmed.2024.1335758
 25. Mendoza OM, Aldaheri S, Alyami S. Evaluation of Dyspnea Questionnaires in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *European Respiratory Journal.* 2018;52(Suppl. 62):PA2904. DOI:10.1183/13993003.congress-2018.PA2904
 26. Öz M, Erol S, Küçükşahin O, et al. Clinical, Functional, and Prognostic Evaluation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease, Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: A Single-Center Prospective Study. *Turk Thorac J.* 2022;23:395-402. DOI:10.5152/TurkThoracJ.2022.22017
 27. Sato R, Handa T, Matsumoto H, et al. Clinical significance of self-reported cough intensity and frequency in patients with interstitial lung disease: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):247. DOI:10.1186/s12890-019-1012-6
 28. Veit T, Barnikel M, Kneidinger N, et al. Clinical Impact of Physical Activity and Cough on Disease Progression in Fibrotic Interstitial Lung Disease. *J Clin Med.* 2023;12(11):3787. DOI:10.3390/jcm12113787
 29. Cheng JZ, Wilcox PG, Gaspole I, et al. Cough is less common and less severe in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease compared to other fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology.* 2017;22(8):1592-7. DOI:10.1111/resp.13084
 30. Yamamura K, Hara J, Watanabe S, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis and refractory cough have traction bronchiectasis and distorted airway architecture: a retrospective case review study. *J Thorac Dis.* 2024;16(3):2159-66. DOI:10.21037/jtd-23-1443

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 27.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Влияние ночной гипоксемии на метаболические нарушения у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких стабильного течения

С.Л. Бабак[✉], М.В. Горбунова, А.Г. Малявин

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является гетерогенным заболеванием с различными этиотипами. По мере ухудшения функции легких и прогрессирования заболевания у пациентов повышается риск длительной ночной гипоксемии (НГ) с последующей тканевой гипоксией. Предполагается, что именно тканевая гипоксия с НГ играет ключевую роль в ряде патологических процессов с формированием метаболических нарушений.

Цель. Установить взаимосвязи между НГ и метаболическими нарушениями у пациентов с ХОБЛ стабильного течения.

Материалы и методы. В поперечное наблюдательное исследование включены 106 пациентов с ХОБЛ стабильного течения, наблюдающихся в Центре респираторной медицины в период с 2019 по 2024 г., выполнивших амбулаторно компьютерную сомнографию, функциональное легочное тестирование, анкетный и лабораторный скрининг. НГ определялась по индексу времени на сатурации ниже 90% (Т90) >10%. На основании отсутствия/наличия НГ пациенты разделены на группы пациентов с НГ (НГ+) и не имеющих НГ (НГ-). Факторы, влияющие на НГ, выявлены с помощью однофакторного анализа и моделей логистической регрессии.

Результаты. Группа пациентов с ХОБЛ НГ+ представлена мужчинами (92,9%) в среднем возрасте 59,9±10,9 года с повышенным индексом массы тела (32,14 [21,04–35,96] кг/м²); среднетяжелыми нарушениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (56,19±21,17% должн.); снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода (60,61±21,36% должн.). Пациенты с НГ+ по сравнению с пациентами НГ- имели статистически значимое повышение показателей: индекса инсулинорезистентности (3,6 [3,01; 4,21] против 2,46 [1,85; 2,88]; $p<0,05$); холестерина липопротеидов низкой плотности (3,16 [2,83; 3,62] против 2,49 [2,23; 2,88]; $p<0,05$); триглицеридов (1,89 [1,70; 2,03] против 1,58 [1,45; 1,7]; $p<0,05$). В то же время показатель холестерина липопротеидов высокой плотности имел статистически значимое снижение (1,00 [0,92; 1,09] против 1,14 [1,04; 1,22]; $p<0,05$). Однофакторный регрессионный анализ, проведенный на основе клинико-лабораторных данных, выявил статистически значимое влияние на НГ таких параметров, как: возраст (отношение шансов – ОШ 1,06; 95% доверительный интервал – ДИ [1,02–1,12]; $p=0,011$), баллы по тесту оценки ХОБЛ (ОШ 1,48, 95% ДИ [1,10–2,00]; $p=0,009$), показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОШ 0,96, 95% ДИ [0,93–0,99]; $p=0,015$) % должн., уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ОШ 1,02, 95% ДИ [1,00–1,04]; $p=0,034$).

Заключение. Пациенты с ХОБЛ и НГ имеют статистически значимые взаимосвязи метаболических нарушений с НГ, оказывающие влияние на клинические характеристики и функциональные нарушения. Установленную закономерность разумно учитывать в современных алгоритмах терапии пациентов с ХОБЛ стабильного течения.

Ключевые слова: пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, ночная гипоксемия, компьютерная сомнография, метаболические нарушения, липидный профиль, инсулинорезистентность

Для цитирования: Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Влияние ночной гипоксемии на метаболические нарушения у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких стабильного течения. *Consilium Medicum*. 2025;27(3):187–191.

DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203246

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В течение последних 20 лет обширные исследования посвящены патогенезу и терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Основываясь на клинических проявлениях, генетической предрасположенности, патофизиологии и ответе на проводимое лечение, ХОБЛ признают гетерогенным заболеванием с множественными этиотипами, лекарственная терапия которых основывается на методах «прецизионной» (точной) медицины [1]. Кроме того, ХОБЛ является третьей причиной

смерти пациентов в мире [2], представляя собой серьезную проблему для общественного здравоохранения [3]. По мере ухудшения показателей функции легких и прогрессирования заболевания увеличивается риск альвеолярной гиповентиляции с ночной гипоксемией (НГ). Имеется все больше доказательств того, что НГ является признаком, отягощающим течение ХОБЛ. При этом тканевая гипоксия в результате длительной НГ играет ключевую роль в патофизиологии процессов формирования метаболических нарушений и коморбидных внелегочных заболеваний [4].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бабак Сергей Львович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, врач-пульмонолог ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: sergbabak@mail.ru; SPIN-код: 5213-3620

Горбунова Марина Валентиновна – д-р мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, врач-пульмонолог ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, врач-пульмонолог ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», ген. сек. Российского научного медицинского общества терапевтов, гл. внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России по Центральному федеральному округу

[✉]**Sergey L. Babak** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian University of Medicine. E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

Marina V. Gorbunova – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-2039-0072

Andrey G. Malyavin – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-6128-5914

The effect of nocturnal hypoxemia on metabolic disorders in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease

Sergey L. Babak✉, Marina V. Gorbunova, Andrey G. Malyavin

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disease with different etiologies. As lung function declines and the disease progresses, patients are at increased risk of long-term nocturnal hypoxemia (NH) with consequent tissue hypoxia. It is supposed that tissue hypoxia with NH plays a key role in a number of pathologic processes with the development of metabolic disorders.

Aim. To investigate the relationship between NH and metabolic disorders in stable COPD patients.

Materials and methods. A cross-sectional observational study included 106 stable COPD patients managed at a respiratory medical center between 2019 and 2024 who completed ambulatory computerized somnography, pulmonary function testing, questionnaire and laboratory screening. NH was defined according to a time to saturation under 90% (T90) index >10%. Based on the absence/presence of NH, patients were classified into groups of patients with NH (NH+) and without NH (NH-). Factors that affect NH were identified using univariate analysis and logistic regression models.

Results. The group of COPD patients with NH+ was represented by men (92.9%) with a mean age of 59.9±10.9 years, with an increased body mass index (32,14 [21.04–35.96] kg/m²); with moderate-to-severe impairment of forced expiratory volume in 1st second (FEV1) (56.19±21.17% of predicted); with decreased lung diffusing capacity for carbon monoxide (60.61±21.36% of predicted). NH+ patients compared to the NH- group had a statistically significant increase in: insulin resistance index – HOMA-IR (3.6 [3.01; 4.21] vs 2.46 [1.85; 2.88]; $p<0.05$); low-density lipoprotein – LDL-C (3.16 [2.83; 3.62] vs 2.49 [2.23; 2.88]; $p<0.05$); triglycerides (1.89 [1.70; 2.03] vs 1.58 [1.45; 1.7]; $p<0.05$). At the same time, high-density lipoprotein – HDL-C had a statistically significant decrease (1.00 [0.92; 1.09] vs 1.14 [1.04; 1.22]; $p<0.05$). Univariate regression analysis based on clinical and laboratory data showed a statistically significant association with NH for the following parameters: age (OR 1.06, 95% CI [1.02–1.12]; $p=0.011$), COPD Assessment Test (CAT) score (OR 1.48, 95% CI [1.10–2.00]; $p=0.009$), FEV1 (% of predicted) (OR 0.96, 95% CI [0.93–0.99]; $p=0.015$), HDL-C levels (OR 1.02, 95% CI [1.00–1.04]; $p=0.034$).

Conclusion. COPD patients with NH have statistically significant correlations of metabolic disorders with NH that has effect on clinical characteristics and functional disturbances. The established correlations are useful to take into consideration in current algorithms of therapy of stable COPD patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease patients, nocturnal hypoxemia, computerized somnography, metabolic disorders, lipid profile, insulin resistance

For citation: Babak SL, Gorbunova MV, Malyavin AG. The effect of nocturnal hypoxemia on metabolic disorders in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. 2025;27(3):187–191. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203246

Цель исследования – установление взаимосвязей между НГ и метаболическими нарушениями у пациентов с ХОБЛ стабильного течения.

Материалы и методы

Этические нормативы. Исследование выполнялось на кафедре физиотриии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» на базе Больницы Центросоюза РФ (Москва), соответствовало стандартам добросовестной клинической практики (GCP) и принципам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом. Все пациенты дали свое информированное согласие.

Дизайн исследования и группа пациентов. В поперечное наблюдательное исследование включены 106 пациентов со стабильным течением ХОБЛ, наблюдавшихся в период с 2019 по 2024 г. Все пациентам выполнены компьютерная сомнография (КСГ) в амбулаторных условиях, функциональное легочное тестирование, анкетный и лабораторный скрининг. **Критерии включения:** возраст старше 40 лет; соответствие пациентов критериям национальных клинических рекомендаций по ХОБЛ 2024–2026 [5]; стабильное течение ХОБЛ без симптомов обострения заболевания и/или респираторной инфекции в течение 6 нед до включения в исследование. **Критерии исключения:** любые хронические заболевания, влияющие на дыхание, в том числе неврологические, мышечные, легочные нарушения, явления центрального и обструктивного апноэ во время сна; деформация позвоночного столба или грудной стенки; декомпенсированная застойная сердечная недостаточность, а также прием лекарств, подавляющих дыхательный импульс, например снотворных. Исследуемые распределены по наличию НГ, определяемой в ходе КСГ как индекс T90>10%, на группу пациентов с ХОБЛ и НГ (НГ+) и группу пациентов с ХОБЛ без НГ (НГ-). Всем пациентам

проводили врачебный осмотр и комплексное медицинское обследование, включавшее проведение функции внешнего дыхания. Все участники заполняли оценочный тест по ХОБЛ (САТ-тест). Их интервьюировали на длительность и начало набора массы тела, количество предшествующих попыток его снижения, прием лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок для коррекции массы тела, особенности режима питания и калорийности суточного рациона, физической активности. Все пациенты находились на подобранной антигипертензивной и гиполлипидемической терапии.

Компьютерная сомнография. Для выявления НГ всем пациентам проводилась КСГ на мобильном аппаратном комплексе КСГ WatchPAT-200 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) с оригинальным программным обеспечением zzzPAT-TMSW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль), регистрирующим основные полисомнографические показатели по вариации периферического артериального тонуса (PAT-технология) в соответствии с унифицированными правилами и рекомендациями [6]. Маркером НГ являлся параметр, отражающий время пребывания пациента на сатурации ниже 90% в ночной период (T90), превышающий порог >10%. Наличие у пациентов любых проявлений центрального и/или обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) ≥10/ч являлось критерием исключения из исследования [7].

Функциональные легочные тесты. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании анализа медицинской документации на наличие клинического диагноза ХОБЛ [5] и спирометрических данных, соответствующих критериям Глобальной инициативы по обструктивным заболеваниям легких 2025 г. [4]. Легочные функциональные пробы выполнялись с помощью спирометра-бодиплетизмографа (Ganshorn PowerCube, Schiller Group, Швейцария).

Статистический анализ. Описательные данные с нормальным распределением выражены как среднее значение ±

Таблица 1. Исходные характеристики группы пациентов с ХОБЛ

Переменные	Вся группа (n=106)	НГ- (n=50)	НГ+ (n=56)	Статистическое	Достоверное (p)
Мужчины, абс. (%)	97 (91,5)	45 (90,0)	52 (92,9)	0,278*	0,732
Возраст, лет	59,5±10,1	59,1±9,2	59,9±10,9	0,387†	0,700
Рост, м	1,75±0,06	1,76±0,06	1,76±0,07	0,597†	0,552
Масса тела, кг	91,17 (70,00–95,00)	90,97 (71,00–92,00)	99,50 (80,00–100,38)	0,152‡	0,726
ИМТ, кг/м ²	29,77 (21,11–33,75)	29,37 (21,39–33,70)	32,14 (21,04–35,96)	-0,475‡	0,783
Обхват шеи, см	43,29±3,43	43,46±2,57	43,90±3,86	1,712†	0,092
Курит сейчас	27 (25,5)	16 (32,0)	11 (19,6)	2,125*	0,182
Бывший курильщик	65 (61,3)	30 (60,0)	35 (62,5)	0,070*	0,843
Никогда не курил	14 (13,2)	4 (8,0)	10 (17,9)	1,462*	0,160
Стаж курения, пачка/лет	30,00 (20,00–48,50)	37,50 (20,00–43,50)	30,00 (15,00–50,00)	0,138†	0,890
САТ, баллы	10,50 (6,00–15,25)	9,00 (6,00–15,50)	11,00 (7,00–15,50)	-0,842‡	0,400
ФЖЕЛ, л	3,78±0,74	3,88±0,72	3,64±0,76	-1,283†	0,204
ФЖЕЛ, % должн.	86,58±16,20	87,43±14,76	86,93±17,44	-1,641†	0,106
ОФВ ₁ , л	1,60±0,65	1,68±0,61	1,60±0,70	-1,112†	0,270
ОФВ ₁ , % должн.	56,15±19,46	57,98±17,78	56,19±21,17	-0,897†	0,372
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	42,62±11,91	43,70±10,84	43,54±13,10	-0,061†	0,951
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % должн.	69,55±15,39	68,10±14,80	67,57±16,15	-0,924†	0,359
Степень снижения ОФВ ₁					
G 1-й степени [80–100%]	8 (7,5)	5 (10,0)	3 (5,4)	0,286*	0,471
G 2-й степени [50–80%]	49 (46,2)	26 (52,0)	23 (41,1)	1,269*	0,330
G 3-й степени [30–50%]	37 (34,9)	14 (28,0)	23 (41,1)	1,986*	0,221
G 4-й степени [менее 30%]	12 (11,3)	5 (10,0)	7 (12,5)	0,010*	0,766
ООЛ/ОЕЛ, %	55,68±13,32	54,87±12,61	56,50±14,12	0,547†	0,586
ООЛ/ОЕЛ, % должн.	140,15±37,33	138,49±36,41	141,90±38,67	0,406†	0,686
DLCO, млхмин ⁻¹ хмм рт. ст. ⁻¹	20,26 (14,47, 27,19)	22,53 (15,11, 27,55)	17,66 (11,09, 25,46)	-1,293‡	0,196
DLCO, % должн.	63,72±20,30	67,04±18,90	60,61±21,36	-1,253†	0,215
DL/VA, млхмин ⁻¹ хмм рт. ст. ⁻¹	3,73±1,10	3,85±1,25	3,62±0,96	-0,712†	0,480
T90, %	6,10 (0–7,00)	0 (0–1,00)	13,10 (11,50–26,25)	-7,054‡	<0,001
Сред SpO ₂ , %	94,00 (93,00–95,43)	94,95 (94,00–96,00)	93,85 (92,00–94,98)	-3,380‡	0,001
Мин SpO ₂ , %	86,00 (80,00–89,25)	88,50 (86,00–91,00)	83,50 (76,00–87,00)	-5,429‡	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде абс. (%), среднего ± стандартное отклонение или медианы с межквартильным размахом; * χ^2 -значение; †t-значение. ‡Z-значение; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; G – степень снижения ОФВ₁ по критериям Глобальной инициативы по обструктивным заболеваниям легких; DL/VA – диффузионная способность на 1 л объема легких; Сред SpO₂ (%) – среднее значение сатурации крови; Мин SpO₂ (%) – минимальное значение сатурации крови.

стандартное отклонение (SD). Описательные данные без нормального распределения выражены как медианы (Me) с межквартильным размахом (нижним Q1 и верхним Q3). Сравнения между группами сделаны для непрерывных переменных с использованием тестов χ^2 , t-теста, ранговых сумм Вилкоксона в зависимости от распределения. Для сравнения связанных групп применялись ANOVA Фридмана. При проверке гипотез пороговым уровнем значимости считался $p < 0,05$. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Статистический анализ данных проводился с использованием коммерческих пакетов программ Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc., США) и PASW Statistics v.18 (IBM, США).

Результаты

Общая характеристика группы

В исследование включены 106 пациентов с ХОБЛ стабильного течения, имеющие средний возраст 59,5±10,1 года, из которых 91,5% – мужчины. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 29,77 кг/м² при обхвате шеи 43,29 см. Большинство (65%) пациентов являлись «бывшими курильщиками» со стажем табакокурения 30 пачка/лет, имевшими по шкале САТ 10,50 балла (начальная выраженность симптомов). В целом группа характеризовалась преобладанием пациентов со 2-й степенью тяжести функциональных нарушений (G2=46,2%), имеющих среднетяжелую обструкцию (56,15%) с выраженной

воздушной ловушкой (0,43) без снижения жизненной емкости легких – ЖЕЛ (86,58%). Отсутствовали значимые увеличения остаточного объема легких/общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) 140,15%. Обнаруживались начальные нарушения диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO 63,72%); табл. 1. В группе пациентов НГ+ (n=56), выделенных по показателю T90>10% (маркер НГ), имелись увеличение ИМТ (32,14 кг/м²), сниженный показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ (56,19±21,17% должн.), более выраженные изменения DLCO (60,61±21,36% должн.), а также T90 13,10%, средний SpO₂ 93,85% и минимальный SpO₂ 83,50%, свидетельствующие о выраженности ночной десатурации (ниже порога SpO₂ 85%). Достоверных различий по основным клиническим и лабораторно-инструментальным показателям между группами не установлено (см. табл. 1).

Оценка метаболического профиля пациентов с ХОБЛ и НГ

Под термином «метаболический профиль» нами понимался комплекс нарушений, оцениваемых по характеру изменений липидного и углеводного обменов. В качестве оцениваемых мы выбрали показатели, наиболее часто определяемые в ходе рутинных лабораторных тестов (табл. 2). Нами установлено, что пациенты группы НГ+ по сравнению с пациентами группы НГ- имели статистически значимое повышение показателей:

Таблица 2. Метаболический профиль пациентов с ХОБЛ

Переменные	НГ- Ме [Q1; Q3] (n=50)	НГ+ Ме [Q1; Q3] (n=56)	p, ANOVA Фридман	p, тест Вилкоксона
ГКН, ммоль/л	5,4 [5,2; 5,6]	5,5 [5,3; 5,7]	NS	NS
НОМА-IR	2,46 [1,85; 2,88]	3,6 [3,01; 4,21]	<0,000005	<0,05
ХС, ммоль/л	4,54 [4,24; 4,88]	5,06 [4,76; 5,71]		
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,14 [1,04; 1,22]	1,00 [0,92; 1,09]		
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,49 [2,23; 2,88]	3,16 [2,83; 3,62]		
ТГ, ммоль/л	1,58 [1,45; 1,7]	1,89 [1,70; 2,03]		

Примечание. Данные представлены медианой (Ме) и квартилями (нижним Q1 и верхним Q3); ГКН – глюкоза крови натощак.

Таблица 3. Однофакторный анализ переменных, связанных с НГ+

Переменные	ОШ	95% ДИ	p
Мужчины, %	1,81	0,42–7,83	0,428
Возраст, лет	1,06	1,02–1,12	0,011
ИМТ, кг/м ²	0,98	0,87–1,11	0,778
Стаж курения, пачка/лет	1,54	0,72–3,27	0,265
САТ, баллы	1,48	1,10–2,00	0,009
ОФВ ₁ , % должн.	0,96	0,93–0,99	0,015
НОМА-IR	1,02	0,99–1,06	0,137
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,02	1,00–1,04	0,034
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,97	0,93–1,02	0,220

- 1) индекса инсулинорезистентности – НОМА-IR (3,6 [3,01; 4,21] против 2,46 [1,85; 2,88]; $p < 0,05$);
- 2) холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности – ЛПНП (3,16 [2,83; 3,62] против 2,49 [2,23; 2,88]; $p < 0,05$);
- 3) триглицеридов – ТГ (1,89 [1,70; 2,03] против 1,58 [1,45; 1,7]; $p < 0,05$).

В то же время показатель ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) имел статистически значимое снижение (1,00 [0,92; 1,09] против 1,14 [1,04; 1,22]; $p < 0,05$).

Однофакторный регрессионный анализ данных, связанных с НГ у пациентов с ХОБЛ

Однофакторный анализ, проведенный на основе клинико-лабораторных данных, выявил статистически значимое влияние: возраста (отношение шансов – ОШ 1,06, 95% доверительный интервал – ДИ [1,02–1,12]; $p = 0,011$); баллов по САТ (ОШ 1,48, 95% ДИ [1,10–2,00]; $p = 0,009$); показателя ОФВ₁ – % должн. (ОШ 0,96, 95% ДИ [0,93–0,99]; $p = 0,015$); уровней ХС-ЛПВП (ОШ 1,02, 95% ДИ [1,00–1,04]; $p = 0,034$) на НГ у пациентов с ХОБЛ (табл. 3).

Обсуждение

Интерес представляет тот факт, что выявленная нами группа пациентов с НГ+ представлена мужчинами (92,9%) в среднем возрасте $59,9 \pm 10,9$ года с повышенным ИМТ (32,14 [21,04–35,96] кг/м²), среднетяжелыми нарушениями ОФВ₁ ($56,19 \pm 21,17\%$ должн.) и снижением DLCO ($60,61 \pm 21,36\%$ должн.). Наши данные хорошо согласуются с аналогичными, полученными группой D. Viglino и соавт. (2020 г.), показавших распространенность метаболических нарушений среди определенных групп пациентов с ХОБЛ [8]. В нашем исследовании получены убедительные данные статистически значимого повышения НОМА-IR, ХС-ЛПНП, ТГ именно у пациентов с ХОБЛ, имеющих Т90 > 10%. В то же время выраженное влияние на развитие НГ оказывают возраст, выраженность клинических симптомов ХОБЛ, степень снижения ОФВ₁, а также уровень ЛПВП. Другими словами, НГ взаимосвязана с метаболическими нарушениями и выраженностью бронхальной обструкции. Наши данные также хорошо согласуются с публикацией В. Kent и соавт.

(2011 г.), предполагающими таковые механизмы для пациентов с ХОБЛ [9]. В отличие от многих других исследований, нами намеренно исключены из исследования пациенты с ХОБЛ, имеющие любые проявления обструктивного и/или центрального апноэ во время сна, поскольку интермиттирующая гипоксемия является для них «обычным ночным паттерном». Нами обнаружено, что возрастающая инсулинорезистентность и обструкция средней тяжести связаны с выраженностью НГ, которая в свою очередь является причиной повышения частоты обострений и формирует кардиоваскулярную патологию у пациентов с ХОБЛ, что согласуется с данными систематического обзора с метаанализом группы H. Müllerová и соавт. (2022 г.) [10]. По нашему мнению, такую закономерность необходимо учитывать в современных алгоритмах терапии пациентов с ХОБЛ стабильного течения.

Заключение

Отметим, что НГ заслуживает особого внимания в группе пожилых пациентов с ХОБЛ. Взаимовлияние между механизмами старения (возрастом), метаболическими нарушениями и НГ требует дальнейшего подтверждения. Необходимо продолжение исследований, посвященных клиническим аспектам ХОБЛ, в частности отвечающих на вопрос: может ли метаболическая дисфункция способствовать развитию тяжелой НГ или это взаимодействие является двунаправленным?

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee Russian University of Medicine. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

Литература/References

1. Yan X, Song Y, Shen C, et al. Mucoactive and antioxidant medicines for COPD: consensus of a group of Chinese pulmonary physicians. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:803-12. DOI:10.2147/COPD.S114423
2. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med.* 2020;166:105938. DOI:10.1016/j.rmed.2020.105938
3. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1859-922. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32335-3
4. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf. Accessed: 26.02.2025.
5. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2024–2026 (17.12.2024). ID:603_3. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3. Дата обращения: 26.02.2025 [Clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease. 2024–2026 (12/17/2024). ID:603_3. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3 Accessed: 26.02.2025 (in Russian)].
6. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. DOI:10.5664/jcsm.6506
7. Pillar G, Berall M, Berry R, et al. Detecting central sleep apnea in adult patients using WatchPAT – a multicenter validation study. *Sleep Breath.* 2020;24(1):387-98. DOI:10.1007/s11325-019-01904-5
8. Vigiino D, Martin M, Piché ME, et al. Metabolic profiles among COPD and controls in the CanCOLD population-based cohort. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231072. DOI:10.1371/journal.pone.0231072
9. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:199-208. DOI:10.2147/COPD.S10611
10. Müllerová H, Marshall J, de Nigris E, et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221113647. DOI:10.1177/17534666221113647

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 27.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Острый бронхит: новые клинические рекомендации

С.Н. Авдеев^{1,2}, А.А. Зайцев³⁻⁵, И.В. Лещенко^{6,7}, от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по острому бронхиту

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁷Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Екатеринбург, Россия

Аннотация

В статье представлены обновленные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого бронхита, включая современные подходы к этиотропной и симптоматической терапии, дифференциальной диагностике и профилактике. Особое внимание уделено вирусной этиологии заболевания, критериям назначения антибиотиков, роли муколитиков и неспецифических мер профилактики. Рекомендации основаны на анализе последних исследований и направлены на оптимизацию тактики ведения пациентов в амбулаторной практике.

Ключевые слова: острый бронхит, клинические рекомендации, диагностика, антибактериальная терапия, профилактика

Для цитирования: Авдеев С.Н., Зайцев А.А., Лещенко И.В., от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по острому бронхиту. Острый бронхит: новые клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2025;27(3):192–198.

DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203283

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Acute bronchitis: updated clinical guidelines. A review

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Andrey A. Zaytsev³⁻⁵, Igor V. Leshchenko^{6,7}, on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for acute bronchitis

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

³Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁵Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁶Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

⁷Ural Research Institute of Phthysiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthysiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

Abstract

The article presents updated clinical guidelines for diagnosing and treating acute bronchitis, focusing on modern approaches to etiologic and symptomatic therapy, differential diagnosis, and prevention. Key aspects include viral etiology, criteria for antibiotic prescription, the role of mucolytics, and non-specific preventive measures. The recommendations, based on recent research, aim to optimize patient management strategies in outpatient settings.

Keywords: acute bronchitis, clinical guidelines, diagnosis, antibacterial therapy, prevention

For citation: Avdeev SN, Zaytsev AA, Leshchenko IV, on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for acute bronchitis. Acute bronchitis: updated clinical guidelines. A review. Consilium Medicum. 2025;27(3):192–198.

DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203283

Введение

В декабре 2024 г. вышли обновленные клинические рекомендации, акцентирующие внимание на дифференциальной диагностике, критериях назначения антимикробной терапии и оптимизации тактики ведения пациентов.

Новые подходы направлены на снижение лекарственной нагрузки, улучшение симптоматического контроля и профилактику осложнений. Особое внимание уделено персонализированному подходу: новая стратегия направлена не только на ускорение выздоровления, но и на снижение ри-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии с курсом аллергологии ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru

✉ **Andrey A. Zaytsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Biotechnological University, Russian University of Medicine. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Sergey N. Avdeev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Лещенко Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, гл. науч. сотр. научно-клинического отд. Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ

Igor V. Leshchenko – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Ural Research Institute of Phthysiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthysiopulmonology and Infectious Diseases. ORCID: 0000-0002-1620-7159

ска осложнений, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Эти рекомендации становятся не просто инструментом для врачей, а мостом между доказательной медициной и реальной практикой.

Этиология и патогенез

Под острым бронхитом (ОБ) понимают остро/подостро возникшее воспаление нижних отделов дыхательных путей преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является продуктивный кашель (чаще – продуктивный), продолжающийся не более 2 нед, в сочетании с характерными признаками инфекции нижних отделов дыхательной системы (хрипами, дискомфортом в грудной клетке, одышкой) без возможности их альтернативного объяснения в рамках острого или хронического процесса (пневмония, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, бронхиальная астма – БА) [1–6].

С клинической точки зрения ОБ характеризуется остро возникшим кашлем, продолжающимся менее 14 дней, в сочетании по крайней мере с одним из таких симптомов, как отделение мокроты, одышка, свистящие хрипы в легких или дискомфорт в грудной клетке [6, 7].

Типичным пусковым механизмом ОБ, как правило, является вирусная инфекция [8–12]. Спектр возбудителей представлен вирусами гриппа А и В, парагриппа, а также респираторно-синцитиальным вирусом, человеческим метапневмовирусом, реже заболевание обусловлено коронавиральной (исключая вирус SARS-CoV-2), аденовирусной и риновирусной инфекциями [13–18] (табл. 1). Объяснением служит тот факт, что в среднем у 30% пациентов с ОБ диагностируют сочетанную инфекцию, обусловленную более чем одним возбудителем, что в конечном итоге и объясняет нередкое сочетание признаков воспаления бронхиального дерева при ОБ с клиническими проявлениями, свидетельствующими о поражении верхних отделов респираторного тракта [14–18].

Бактериальную этиологию ОБ наблюдают значительно реже – не более чем у 10–15% пациентов [9, 19, 20]. Бактериальными возбудителями ОБ являются чаще всего *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*, в редких случаях – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [21]. На долю *Mycoplasma* и *Ch. pneumoniae* приходится не более 5–7% всех случаев заболевания [22]. *Bordetella pertussis* встречается в 5–10% случаев [23]. Однако данный факт требует дальнейших исследований, позволяющих уточнить, у какого рода пациентов ОБ может быть вызван бактериальными агентами, а также не является ли он течением или следствием иного инфекционного процесса. Сочетанная вирусно-бактериальная инфекция встречается редко [21].

Классификация и критерии тяжести

ОБ относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии, что связано с высокой заболеваемостью, достигающей 30–40 случаев на 1 тыс. человек ежегодно [1, 2, 6, 24, 25]. По результатам эпидемиологических исследований именно ОБ является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью в амбулаторной практике [3–6]. Известно, что в США ОБ диагностируют более чем у 2,5 млн человек ежегодно [26], в Великобритании заболеваемость ОБ составляет 40 случаев на 1 тыс. человек в год [8], а в Австралии каждая пятая причина вызова врача общей практики обусловлена течением ОБ [27].

Заболеваемость ОБ характеризуется широкой вариабельностью и зависит от времени года (пик приходится на осенне-зимний период) и эпидемиологической ситуации (эпидемического подъема заболеваемости гриппом). Стоит отметить, что истинные масштабы распространенности ОБ у взрослых оценить крайне сложно.

Таблица 1. Инфекционные агенты и неинфекционные триггеры развития ОБ

Тип возбудителя	Видовой состав возбудителя
Вирусы	Вирусы гриппа, аденовирус, коронавирусы, Коксаки вирус, энтеровирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус
Бактерии	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Неинфекционные причины	Аэрополлютанты, вулканическое загрязнение воздуха, аммиак, табак, металлические микроэлементы и др.

Классификация ОБ

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра ОБ кодируется в рубрике.

J20.0 ОБ, вызванный *M. pneumoniae*.

J20.1 ОБ, вызванный *H. influenzae*.

J20.2 ОБ, вызванный стрептококком.

J20.3 ОБ, вызванный вирусом Коксаки.

J20.4 ОБ, вызванный вирусом парагриппа.

J20.5 ОБ, вызванный респираторным синцитиальным вирусом.

J20.6 ОБ, вызванный риновирусом.

J20.7 ОБ, вызванный эховирусом.

J20.8 ОБ, вызванный другими уточненными агентами.

J20.9 ОБ неуточненный.

J40.0 Бронхит, не уточненный как острый или хронический.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра принят этиологический подход в классификации ОБ. Однако ряд объективных и субъективных факторов (нетяжелое течение заболевания, невозможность получить качественный клинический материал, отсутствие возможностей для вирусологического исследования, недостаточная информативность традиционных микробиологических исследований, распространенная практика самолечения, включающего прием антибактериальных препаратов и другие) являются причиной того, что этиология заболевания верифицируется крайне редко.

Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина ОБ характеризуется, как правило, острым началом, наличием симптомов, обусловленных поражением верхних и нижних дыхательных путей, симптомами интоксикации различной степени выраженности.

Симптомы ОБ, обусловленные поражением дыхательных путей:

1) основной симптом – кашель, как правило, продуктивный, с отделением небольшого количества слизистой, а иногда и гнойной мокроты. В ряде случаев кашель приобретает надсадный мучительный характер;

2) дискомфорт в грудной клетке;

3) в некоторых случаях при аускультации выслушиваются дыхание с удлинённым выдохом, диффузные сухие свистящие и жужжащие хрипы, свидетельствующие о бронхообструктивном синдроме, требующем уточнения на основании анамнестических сведений, дополнительных функциональных и лабораторных данных при динамическом наблюдении за пациентом в течение 3–6 мес;

4) в тяжелых случаях пациента беспокоит одышка, что требует обязательного уточнения ее причины с оценкой сопутствующей патологии и дополнительных методов обследования как в остром периоде с целью адекватной медикаментозной коррекции, так и в динамике при разрешении острого периода заболевания;

5) нередко наблюдаются симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта (заложенность носа, ринорея, нарушение носового дыхания, гиперемия ротоглотки). При инфекции, вызванной вирусом парагриппа, нередко

наблюдается осиплость голоса. Для аденовирусной инфекции характерно развитие конъюнктивита.

Симптомы интоксикации:

- повышение температуры тела (как правило, до субфебрильных значений);
- головная боль;
- общая слабость и пр.

Диагноз ОБ формируется синдромально на основании наличия характерных клинических симптомов острого поражения бронхиального дерева, данных лабораторных и инструментальных исследований при условии исключения хронической патологии бронхолегочной системы и острого инфекционного процесса с поражением легочной ткани.

Для ОБ не существует патогномичных симптомов, поэтому чаще всего предварительный диагноз ставится на основании клинической картины и анамнеза заболевания, поэтому, что особенно важно, ОБ – диагноз исключения.

Дифференциальную диагностику в случае затяжного течения заболевания, протекающего с явлениями бронхообструкции и/или длительным кашлем, нужно проводить с обострением хронического бронхита/ХОБЛ, обострением БА. Диагностические критерии ХОБЛ и БА представлены в соответствующих клинических рекомендациях.

У всех больных с подозрением на ОБ **рекомендуется** оценить жалобы, социальный статус, собрать для уточнения факторов риска инфицирования определенными возбудителями ОБ полный медицинский эпидемиологический и профессиональный анамнез [4, 6, 19, 20, 26, 28].

У всех больных ОБ **рекомендуется** провести общий осмотр, измерить показатели жизнедеятельности (частоту сердцебиения, пульс, артериальное давление на периферических артериях, термометрию общую) и выполнить детальное обследование грудной клетки.

Всем больным ОБ **рекомендуются** общий (клинический) анализ крови развернутый, с исследованием уровня лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула). Данные общего анализа крови не являются специфичными, однако при ОБ вирусной этиологии в общем анализе крови, как правило, не отмечаются лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг в сторону юных форм, напротив, лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$ с повышением уровня нейтрофилов $\geq 9,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг $> 10\%$, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение > 20 указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции, что требует дальнейшего обследования пациента с целью исключения пневмонии. При вирусной этиологии ОБ возможны лейкопения и лимфоцитоз, при пневмонии или (реже) при бактериальной этиологии ОБ – лейкоцитоз (более $15 \times 10^9/\text{л}$) и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение скорости оседания эритроцитов.

Госпитализированным больным с ОБ и тяжелыми сопутствующими заболеваниями рекомендуются анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня мочевины, креатинина, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, глюкозы, определение в крови активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы). Биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической диагностической ценности, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний, а также имеют определенное прогностическое значение при выборе лекарственных препаратов и/или режима их дозирования.

Исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови **рекомендуется** при дифференциальной диагностике с пневмонией и, как исключение, для определения показаний к антибактериальной терапии (АБТ) [5, 29–35]. Для исключения бактериальной инфекции при ОБ необходимо исследование уровня СРБ в сыворотке крови. При пороговом значении СРБ менее 20 мг/л в большинстве

случаев ОБ можно предположить вирусную этиологию заболевания и отказаться от применения антибиотиков. Напротив, СРБ > 50 мг/л подтверждает подозрение в пользу бактериальной инфекции (концентрация СРБ > 100 мг/л свидетельствует в пользу бактериальной пневмонии), в связи с чем необходимо обследование, направленное на исключение бактериального процесса (общий [клинический] анализ крови, прицельная рентгенография органов грудной клетки) [5, 29, 35]. В случае промежуточных значений (СРБ 20–50 мг/л) необходимы динамическое наблюдение, обследование, направленное на исключение бактериального процесса [5, 29, 35].

Комментарии. При неосложненном ОБ микробиологические исследования, направленные на верификацию этиологического диагноза, не оказывают существенного влияния на тактику лечения и не рекомендуются.

Рекомендуется исследование респираторного образца (иммунохроматографическое экспресс-исследование носоглоточного мазка на вирус гриппа А и В) во время эпидемии гриппа в регионе или при наличии соответствующих клинических и/или эпидемиологических данных [21]. Ранняя диагностика вирусов гриппа играет важную роль при выборе режима эмпирической терапии. Основным методом идентификации вирусов гриппа в настоящее время является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Преимуществами являются возможность выполнения «у постели больного» и быстрота получения результата. Методом ПЦР определяют РНК вируса гриппа А (*Influenza virus A*), РНК вируса гриппа В (*Influenza virus B*), РНК вируса гриппа С (*Influenza virus C*).

Целесообразность выполнения исследований, направленных на выявление *M. pneumoniae* и *Ch. Pneumoniae*, должна определяться клиническими показаниями для конкретного пациента («семейным» анамнезом, затяжным течением заболевания, бронхообструктивным синдромом и пр.). Основным методом диагностики *M. pneumoniae* – ПЦР (ПЦР в реальном времени), а для выявления *Ch. pneumoniae* используют молекулярные и серологические методы исследования. Современные методы обнаружения респираторных вирусов основаны на выявлении РНК-/ДНК-возбудителей с помощью ПЦР и антигенов методами иммунохроматографии, иммуноферментного анализа, иммунофлюоресценции [16, 21–23].

Инструментальная диагностика при ОБ включает лучевые методы исследования (прицельную рентгенографию органов грудной клетки), пульсоксиметрию, электрокардиографию.

Показаниями для проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки амбулаторным больным с жалобами на остро возникший кашель с целью исключения диагноза пневмонии являются выявление в ходе осмотра пациента увеличения частоты сердечных сокращений более 100 в минуту, одышки более 24 в минуту, или температуры тела $> 38^\circ\text{C}$, или выслушивание при аускультации влажных хрипов на стороне поражения.

Всем пациентам с ОБ **рекомендуется**: пульсоксиметрия с измерением сатурации для выявления дыхательной недостаточности [24, 27]. Подчеркивается, что дыхательная недостаточность не является характерным осложнением, а может быть связана с другим, возможно, сопутствующим заболеванием.

С целью определения нарушений сердечного ритма или нарушений проводимости сердца пациентам с ОБ с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы **рекомендуется** проведение электрокардиографии в стандартных отведениях [24, 25].

Рекомендуется исследование функции внешнего дыхания для выявления обструктивных нарушений легочной вентиляции у пациентов с ОБ при сохранении симптомов более 14 дней, исключении активной вирусной и/или бактериальной инфекций, у пациентов с жалобами на одышку,

ощущения «хрипов в грудной клетке», а также в случае аускультативных данных, указывающих на бронхообструктивный синдром, с целью дифференциальной диагностики [23–26].

Диагностические исследования с целью исключения постназального затека, БА, эзофаго-гастрального рефлюкса рекомендуется проводить в тех случаях, когда по результатам проведенного врачебного осмотра выявляются особенности клинической картины заболевания, либо при наличии у пациента кашля продолжительностью более 4 нед [24–26].

Медикаментозная терапия

ОБ остается одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью, однако его лечение до сих пор сопряжено с рядом дискуссионных вопросов. Медикаментозная стратегия при ОБ включает симптоматическое лечение: муколитики для улучшения отхождения мокроты, жаропонижающие средства и противовирусные препараты при гриппозной этиологии. Особое внимание уделено персонализированному подходу: выбор терапии, в том числе антибактериальной, зависит от тяжести симптомов, наличия сопутствующих заболеваний и факторов риска осложнений. Рекомендации также подчеркивают важность дифференциальной диагностики для исключения пневмонии, обострения ХОБЛ или БА, что влияет на тактику ведения пациента.

Антибактериальные препараты системного действия

При ОБ применение антибактериальных препаратов системного действия не рекомендовано [18, 24, 25, 33]. Применение антибактериальных препаратов системного действия при ОБ до настоящего времени является проблемой для практической медицины [8, 10, 30, 31]. Так, в целом ряде рандомизированных клинических исследований сделан вывод о том, что антибактериальные препараты системного действия не оказывают какого-либо влияния на улучшение состояния пациентов [18, 32, 33], в то же время сообщается о высокой частоте нежелательных явлений, которые сопутствуют их применению [8, 33].

Другой проблемой неоправданного назначения антибактериальных препаратов системного действия при ОБ является рост устойчивости к ним актуальных респираторных патогенов. Лишь в некоторых наблюдениях мы найдем свидетельства того, что назначение данных препаратов на амбулаторном этапе сопровождается возможным снижением частоты госпитализаций по поводу инфекций дыхательных путей у пациентов старших возрастных групп [34] (табл. 2).

Показания к назначению антибактериальных препаратов системного действия при установленном диагнозе ОБ [25, 34, 36]:

- кашель с гнойной мокротой (грязно-желто-зеленой) в сочетании с выраженной интоксикацией (снижением аппетита, недомоганием, слабостью при отсутствии другой диагностической альтернативы) при:
 - числе лейкоцитов $>12,0 \times 10^9/\text{л}$ (и/или нейтрофилов $> 5,5 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерных $>10\%$ в анализе периферической крови и/или,
 - СРБ >50 мг/л.

В случае наличия перечисленных критериев назначается амоксициллин (3 г/сут в течение 5–7 дней).

Комментарии. Кашель с гнойной мокротой без соответствующих лабораторных показателей в анализе периферической крови и/или соответствующего уровня СРБ не является показанием для назначения антибактериальных препаратов системного действия при ОБ [37].

В этих случаях целесообразно назначение комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты 875/125 мг/12 ч в течение 7–10 дней в начале приема пищи, или цефдиторена (200 мг 2 раза в день в течение 5–7 дней), или цефподокси-ма (200 мг 2 раза в день в течение 5–7 дней).

Таблица 2. Показания к АБТ препаратами системного действия у больных старшего возраста с ОБ [36]

Кашель с гнойной мокротой у больного >80 лет + ≥ 1 из следующих «условий»	1. Госпитализация в течение предыдущих 12 мес 2. Прием системных ГКС или другой иммунодепрессивной терапии
При наличии кашля с гнойной мокротой у больного >65 лет + ≥ 2 из следующих «условий»	3. ВИЧ/СПИД 4. СД 1 и 2-го типа 5. Застойная сердечная недостаточность

Обращается внимание, что назначение антибактериальных препаратов системного действия при ОБ показано только в единичных случаях и в строгом соответствии с указанными критериями к их назначению.

При подтвержденном лабораторной диагностикой ОБ, вызванном *M. pneumoniae* или *Ch. pneumoniae*, целесообразно (при наличии критериев к назначению антибактериальных препаратов системного действия) назначение препарата из группы макролидов (klarитромицина, азитромицина) или доксицилина. Азитромицин назначается в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 сут, klarитромицин по 500 мг 2 раза в день или Klarитромицин СР 1000 мг 1 раз в день, доксицилин по 100 мг 2 раза в день в течение 5–10 сут [35–38].

Противовирусные препараты прямого действия

Рекомендовано назначение осельтамивира у пациентов с симптомами гриппа, имеющих факторы риска (дети раннего возраста, пожилой возраст, сахарный диабет – СД, хроническая сердечная недостаточность и др.) [24, 25].

Осельтамивир применяется в дозе 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

Целесообразность назначения других противовирусных препаратов определяет врач индивидуально для каждого пациента [24, 25, 39].

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (препараты, обладающие бронхолитическим действием)

Не рекомендовано рутинное применение препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (селективных β_2 -адреномиметиков или адренергических средств в комбинации с антихолинергическими, включая тройные комбинации с кортикостероидами) при ОБ.

По данным исследований потенциальные положительные стороны от приема селективных β_2 -адреномиметиков (сальбутамола) сомнительны по сравнению с наличием у данных средств побочных эффектов, наблюдаемых в процессе лечения [40]. Оправдано применение селективных β_2 -адреномиметиков только у пациентов с ОБ, длительным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности [40].

В случае длительного кашля целесообразно рассмотреть необходимость применения препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей у пациентов с длительным кашлем (более 10–14 дней) и признаками бронхиальной гиперреактивности в случае неэффективности предшествующей муколитической или противокашлевой терапии [23–25]. В этих случаях рекомендуются ингаляции одного из препаратов [23–25]: сальбутамол 100 мкг/доза в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) 2–4 дозы (200–400 мкг) 3 раза в сутки, ипратропия бромид + фенотерол 20/50 мкг/доза в форме ДАИ 1–2 дозы 3 раза в день, ипратропия бромид 20 мкг/доза в форме ДАИ 2 дозы (40 мкг) 4 раза в сутки.

Глюкокортикостероиды

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с ОБ **не рекомендовано** [41].

Комментарии. По данным отдельных рандомизированных клинических исследований применение ингаля-

ционных ГКС у пациентов с ОБ может сопровождаться снижением интенсивности кашля, но для подтверждения данного эффекта требуется проведение дальнейших клинических исследований. В связи с этим рутинное применение ингаляционных ГКС при ОБ не рекомендовано [41].

Муколитические препараты

Пациентам с ОБ при наличии продуктивного кашля рекомендовано назначение муколитических препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты [42–49].

Муколитические препараты применяются при наличии продуктивного кашля, такие как амброксол, бромгексин, ацетилцистеин, эрдостеин, комбинированные препараты (амброксол + гвайфенезин + сальбутамол, бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол, амброксол + гвайфенезин + левосальбутамол, амброксол + сальбутамол + гвайфенезин), комбинированные растительные лекарственные средства (плюща обыкновенного листьев экстракт + тимьяна травы экстракт, первоцвета весеннего корней экстракт + тимьяна обыкновенного травы экстракт), ингаляции небулизированного 7% гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой [42–49].

Инструментальные методы удаления бронхиального секрета

Пациентам с ОБ пожилого возраста, с нарушениями кашлевого рефлекса целесообразно применение различных методов удаления бронхиального секрета.

Применяются постуральный массаж, инструментальные методы (в условиях дневного стационара в случае госпитализации пациента) – виброакустическая терапия, которая сочетает в себе акустическое и вибрационное воздействие волнами высокой интенсивности, усиленными резонансным эффектом, как источник механических вибраций. Данный метод оказывает существенное положительное влияние на дренажную функцию дыхательных путей [50].

Противокашлевые препараты и средства для лечения простудных заболеваний

Применение противокашлевых препаратов и средств для лечения простудных заболеваний при ОБ, сопровождающемся продуктивным кашлем, **не рекомендовано** [42].

При длительном (постинфекционном) непродуктивном кашле, значительно нарушающем качество жизни (болевого синдром, нарушение сна, нарушение дневной активности и другие), **рекомендуется** назначение противокашлевых препаратов и средств для лечения простудных заболеваний с симптоматической целью. Применяются антители к брадикинину, гистамину, морфину афинно очищенные, или леводропропизин, или бутамират [24, 25, 42].

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты и препараты группы «другие анальгетики и антипиретики»

Рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (ибупрофена) или препаратов группы «другие анальгетики и антипиретики» (парацетамола) пациентам с гипертермией выше 38°C, мышечными и суставными болями с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью [24, 25].

Рекомендованы к применению у взрослых парацетамол 325 мг до 3 раз в сутки (максимальная суточная доза – 1500 мг), ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол + ибупрофен.

Профилактика ОБ

С целью профилактики ОБ гриппозной этиологии у взрослых применяют вакцины для профилактики гриппа (инактивированные) [51].

Введение вакцины для профилактики гриппа (инактивированной) ежегодно **рекомендуется** всем пациентам с высоким риском осложненного течения гриппа [51].

К группам риска осложненного течения гриппа относятся [51]:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболеваниями почек, крови, нервной системы (эпилепсия, миопатии и др.);
- лица с иммуносупрессивными заболеваниями и патологическими состояниями (включая ВИЧ и прием иммунодепрессантов);
- беременные;
- пациенты с морбидным ожирением (индекс массы тела >40 кг/м²);
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа.

Вакцинация **рекомендуется** медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа [24, 25, 51].

Рекомендуется вакцинация для профилактики гриппа [инактивированная] ежегодно, оптимальное время для проведения – октябрь – первая половина ноября [51].

Рекомендуется неспецифическая профилактика острых респираторных вирусных инфекций, которая включает санитарно-гигиенические мероприятия, такие как раннее выявление больных, гигиеническая обработка рук, туалет слизистых носа и ротоглотки, избегание сквозняков, регулярные проветривания помещений, предотвращение контактов с больными лицами, своевременная изоляция заболевших пациентов [51].

После заболевания в течение 1 мес **рекомендовано** воздержаться от профилактических прививок [51].

Организация оказания медицинской помощи

Диагностику и ведение пациентов с ОБ осуществляют врач-терапевт участковый (у детей – врач-педиатр участковый) или врач общей практики (семейный врач). При необходимости осуществляется консультация и врачами других специальностей. Врач первичного звена производит комплексную оценку симптомов, данных истории заболевания, истории жизни пациента. Врач-терапевт участковый, врач-педиатр участковый или врач общей практики (семейный врач), а при необходимости – пульмонолог формулирует диагноз в соответствии с актуальной версией клинических рекомендаций, проводит дополнительное обследование пациента при наличии показаний, определяет необходимую тактику лечения пациента.

Показаниями для консультации врача-пульмонолога являются уточнение диагноза, необходимость привлечения дополнительных методов диагностики, затяжное течение ОБ, смена терапевтической стратегии при отсутствии эффекта от назначенного ранее лечения в течение 10–14 дней.

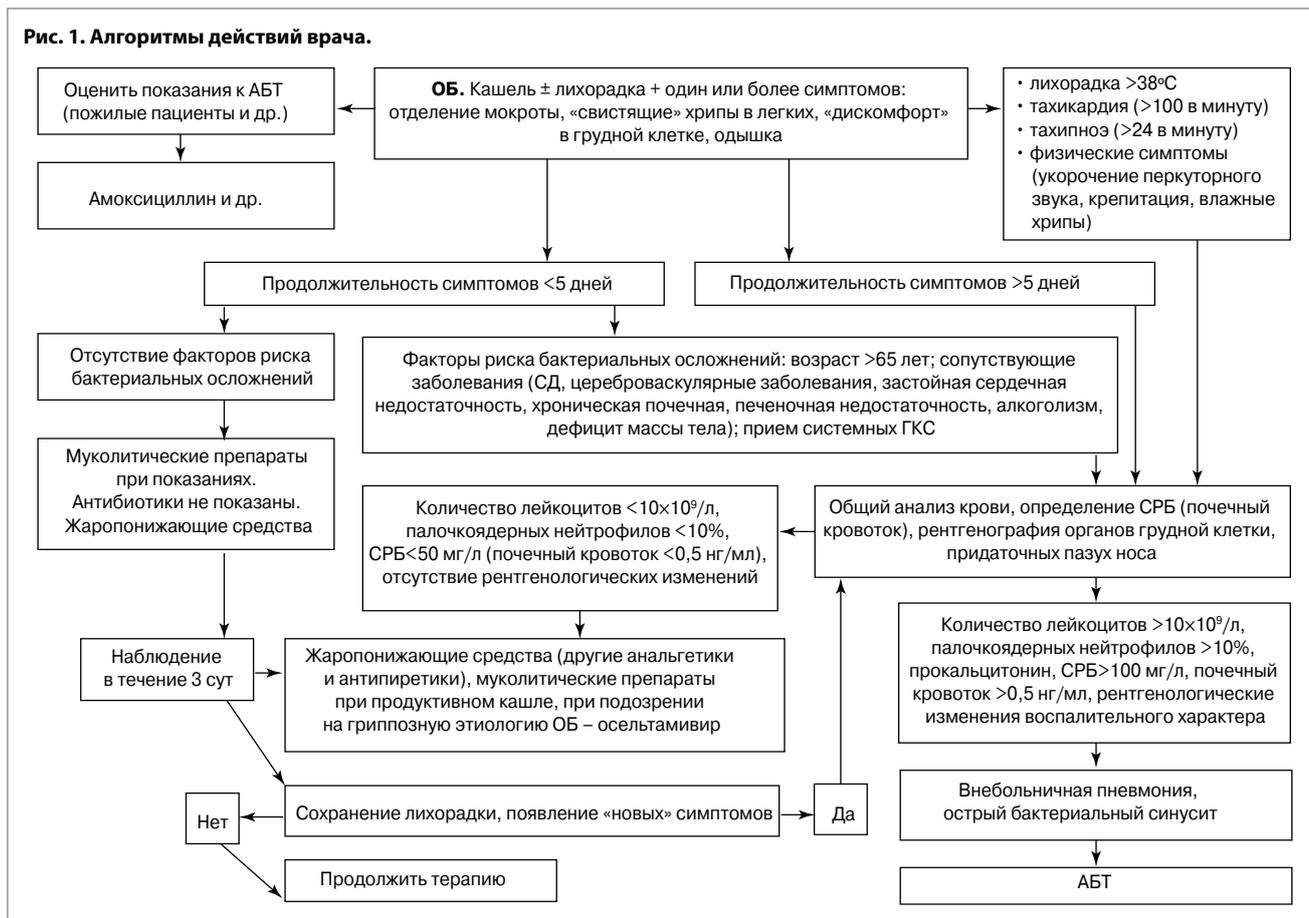
На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы: возраст пациента, характер сопутствующих заболеваний, клиническая форма болезни, характер течения болезни (динамика нарастания симптомов), тяжесть заболевания, наличие и характер осложнений.

Лечение пациентов проводится в амбулаторных условиях.

В случае безуспешности проводимого лечения у пациентов из группы риска или невозможности его проведения в амбулаторных условиях **рекомендована** госпитализация в стационар [20, 24, 25].

Рекомендована срочная госпитализация больного с ОБ в стационар при наличии следующих критериев: тахипноэ более 24 дыханий в минуту, гипоксемия (сатурация ≤92%) [20, 24, 25] (рис. 1).

Рис. 1. Алгоритмы действий врача.



К группам риска тяжелого течения ОБ относятся:

- беременные на любом сроке беременности и в послеродовый период;
- лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (с пороками сердца, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, признаками сердечной недостаточности и др.);
- лица с нарушениями обмена веществ (СД, ожирение 2–3-й степени и др.);
- лица с хронической болезнью почек;
- лица с хроническими заболеваниями печени;
- лица с определенными неврологическими состояниями (включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию);
- лица с гемоглобинопатиями;
- лица с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекцией, принимающие иммуносупрессорные медикаменты и т.п.);
- лица со злокачественными новообразованиями;
- лица в возрасте 65 лет и старше.

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.

Литература/References

1. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Pul'monologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. A.G. Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
2. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):347-82. DOI:10.1086/313954
3. Wenzel RP, Fowler AA. Acute Bronchitis. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2125-10. DOI:10.1056/nejmcp061493
4. Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1345-50.
5. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl. 6):E1-59. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
6. Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Острый бронхит. *Фарматека*. 2015;14(307):89-95 [Zaitsev AA, Kulagina ITs. Acute bronchitis. *Pharmateca*. 2015;14(307):89-95 (in Russian)].
7. Falsey AR, Criddle MM, Kolassa JE, et al. Evaluation of a handwashing intervention to reduce respiratory illness rates in senior day-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(3):200-2. DOI:10.1086/501612
8. Wark P. Bronchitis (acute). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1508.
9. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001;56(2):109-14. DOI:10.1136/thorax.56.2.109
10. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000245. DOI:10.1002/14651858.CD000245.pub2
11. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Uncomplicated Acute Bronchitis: Background. *Ann Intern Med*. 2013;134(6):521-2. DOI:10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00021
12. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl.):15-235. DOI:10.1378/chest.129.1_suppl.15

13. Tackett KL, Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract.* 2012;25(6):586-90. DOI:10.1177/0897190012460826
14. Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ.* 2009;17(23):1525-9 [Zaitsev AA. Napravlenia farmakoterapii i profilaktiki ostrykh rеспираторnykh virusnykh infektsii. *RMZh.* 2009;17(23):1525-9 (in Russian)].
15. Ott SR, Rohde G, Lepper PM, et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza. *Pneumologie.* 2010;64(1):18-27 (in German). DOI:10.1055/s-0029-1215197
16. Зайцев А.А., Казаков С.П., Филон Е.А., и др. Этиология и эффективная фармакотерапия острого бронхита. *Лечащий врач.* 2025;28(1):32-7 [Zaitsev AA, Kazakov SP, Filon EA, et al. Etiologiya i effektivnaia farmakoterapiia ostroy bronkhita. *Lechashchii vrach.* 2025;28(1):32-7 (in Russian)].
17. Зайцев А.А., Будорагин И.Е., Исаева Е.И., и др. Острый бронхит: расставляем приоритеты. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019;64:17-22 [Zaitsev AA, Budoragin IE, Isaeva EI, et al. Ostryi bronkhит: rasstavliaem priorityety. *Antibiotiki i khimioterapiia.* 2019;64:17-22 (in Russian)].
18. Зайцев А.А., Филон Е.А., Сторожева Ю.И. Острый бронхит – современные возможности мукоактивной терапии. *Терапевтический архив.* 2023;95(11):943-50 [Zaitsev AA, Filon EA, Storozheva YI. Acute bronchitis – modern possibilities of mucactive therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(11):943-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202470
19. Hart AM. Evidence-based diagnosis and management of acute bronchitis. *Nurse Pract.* 2014;39(9):32-9. DOI:10.1097/01.NPR.0000452978.99676.2b
20. Лещенко И.В., Зайцев А.А., Эсаулова Н.А., Маливин А.Г. Острый бронхит. Основные акценты. *Терапия.* 2023;7:194-200 [Leshchenko IV, Zaitsev AA, Esaulova NA, Maliavin AG. Ostryi bronkhит. Osnovnye aktsenty. *Terapiia.* 2023;7:194-200 (in Russian)].
21. Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. *Thorax.* 2006;61(11):75-9. DOI:10.1136/thx.2004.027441
22. Wadowsky RM, Castilla EA, Laus S, et al. Evaluation of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults. *J Clin Microbiol.* 2002;40(2):637-40. DOI:10.1128/JCM.40.2.637-640.2002
23. Riffelmann M, Littmann M, Hülße C, et al. Pertussis bei Erwachsenen: Häufigkeit, Symptome und Kosten. *Dtsch med Wochenschr.* 2006;131(50):2829-84. DOI:10.1055/s-2006-957208
24. Лещенко И.В. Острый бронхит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Leshchenko IV. Ostryi bronkhит. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
25. Зайцев А.А., Мирошниченко Н.А., Овчинников А.Ю., Николаева Ю.О. Острые респираторные вирусные инфекции: консенсус о рациональной терапии. *Consilium Medicum.* 2024;26(9):575-7 [Zaitsev AA, Miroshnichenko NA, Ovchinnikov AY, Nikolaeva YO. Acute respiratory viral infections: Consensus on rational therapy. *Consilium Medicum.* 2024;26(9):575-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2024.9.202956
26. Knutson D, Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am Fam Physician.* 2002;65(10):2039-44.
27. Meza RA, Bridges-Webb C, Sayer GP, et al. The management of acute bronchitis in general practice: results from the Australian Morbidity and Treatment Survey, 1990–1991. *Aust Fam Physician.* 1994;23(8):1550-3.
28. Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, et al. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA.* 1996;275(21):1672-4.
29. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum.* 2014;11:36-41 [Zaitsev AA, Ovchinnikov YuV, Kondrat'eva TV. Biologicheskie markery vospaleniia pri vnebol'nicnoi pnevmonii. *Consilium Medicum.* 2014;11:36-41 (in Russian)].
30. Franck AJ, Smith RE. Antibiotic use for acute upper respiratory tract infections in a veteran population. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2010;50(6):726-9. DOI:10.1331/JAPhA.2010.09103
31. Зайцев А.А., Кулагина И.С. Фармакотерапия острого бронхита. *Consilium Medicum.* 2012;11(14):16-21 [Zaitsev AA, Kulagina IS. Farmakoterapiia ostroy bronkhita. *Consilium Medicum.* 2012;11(14):16-21 (in Russian)].
32. Llor C, Moragas A, Bayona C, et al. Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol. *BMC Pulm Med.* 2011;11:38. DOI:10.1186/1471-2466-11-38
33. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD000245. DOI:10.1002/14651858.CD000245.pub4
34. Mainous AG 3rd, Saxena S, Hueston WJ, et al. Ambulatory antibiotic prescribing for acute bronchitis and cough and hospital admissions for respiratory infections: time trends analysis. *J R Soc Med.* 2006;99(7):358-62. DOI:10.1177/014107680609900719
35. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: евразийские клинические рекомендации. М.: МедКом-Про, 2022 [Strategiia i takтика ratsional'nogo primeniienia antimikrobynykh sredstv v ambulatornoj praktike: evraziiskie klinicheskie rekomendatsii. Moscow: MedKom-Pro, 2022 (in Russian)].
36. Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics. Available at: <http://www.nice.org.uk/CG069>. Accessed: 09.04.2025.
37. Altiner A, Wilm S, Däubener W, et al. Sputum colour for diagnosis of a bacterial infection in patients with acute cough. *Scand J Prim Health Care.* 2009;27(2):70-3. DOI:10.1080/02813430902759663
38. Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):CD001954. DOI:10.1002/14651858.CD001954.pub4
39. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 18. 26.10.2023 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiia 18. 26.10.2023 (in Russian)].
40. Smucny J, Flynn C, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD001726. DOI:10.1002/14651858.CD001726.pub2
41. El-Gohary M, Hay AD, Coventry P, et al. Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: a systematic review. *Fam Pract.* 2013;30(5):492-500. DOI:10.1093/fampra/cmt034
42. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М. 2015 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kriukov EV. Kashesel'. Prakticheskoe posobie dlia vrachei. Moscow. 2015 (in Russian)].
43. Купаев В.И. Оценка эффективности терапии острого бронхита комбинацией муколитика/b2-агониста по сравнению с монотерапией муколитиком в реальной общей врачебной практике. *Докт.р.р.* 2017;5:16-18 [Kupaev VI. Otsenka effektivnosti terapii ostroy bronkhita kombinatsiei mukolitika/b2-agonista po sravneniiu s monoterapiiei mukolitikom v real'noi obshchei vrachebnoi praktike. *Dokt.r.r.* 2017;5:16-18 (in Russian)].
44. Prabhu Shankar S, Chandrashekhara S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc.* 2010;108(5):313-4, 316-8, 320.
45. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(9):607-15. DOI:10.1055/s-0031-1296656
46. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2006;56(9):652-60. DOI:10.1055/s-0031-1296767
47. Зайцев А.А., Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Викторова И.А. Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, в сравнении с фиксированной комбинацией бромгексин/гвайфенезин/сальбутамол в терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом. *Терапевтический архив.* 2023;95(3):236-42 [Zaitsev AA, Leshchenko IV, Esaulova NA, Viktorova IA. Evaluation of the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol versus a fixed-dose combination of bromhexine/guaifenesin/salbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(3):236-42 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202326061108
48. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Комбинированная терапия продуктивного кашля при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и остром бронхите в реальной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2024;96(1):46-52 [Leshchenko IV, Esaulova NA. Combination therapy for productive cough in acute respiratory viral infection (ARVI) and acute bronchitis in real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(1):46-52 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.01.202584
49. Зайцев А.А., Куликова Н.А., Филон Е.А., и др. Клиническая эффективность мукоактивной терапии 7%-м гипертоническим раствором у пациентов с острым бронхитом. *Медицинский Совет.* 2023;(23):136-41 [Zaitsev AA, Kulikova NA, Filon EA, et al. Clinical efficacy of mucosactive therapy with 7% hypertonic saline in patients with acute bronchitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2023;(23):136-41 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2022-16-23-136-141
50. Виброакустическая терапия. Клинический протокол. Режим доступа: <https://amu.edu.kz/ru/personal/Clinical-work/clinic/Clinical-protocols>. Ссылка активна на 09.04.2025 [Vibroakusticheskaia terapiia. Klinicheskii protokol. Available at: <https://amu.edu.kz/ru/personal/Clinical-work/clinic/Clinical-protocols>. Accessed: 09.04.2025 (in Russian)].
51. Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок: приказ Минздрава России: [от 6 декабря 2021 г. №1122н; зарег. в Минюсте России 20 декабря 2021 г. №66435]. Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=475217&ysclid=mang9jrah951597019>. Ссылка активна на 09.04.2025 [Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendaria profilakticheskikh privivok, kalendaria profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniiam i poriadka provedeniia profilakticheskikh privivok: prikaz Minzdrava Rossii: [ot 6 dekabria 2021 g. №1122n (zareg. v Miniuste Rossii 20 dekabria 2021 g. №66435). Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=475217&ysclid=mang9jrah951597019>. Accessed: 09.04.2025 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received: 16.04.2025
Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
27.05.2025

Что скрывается под маской хронического гнойного среднего отита? Клинический случай

В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова, А.Р. Миронова✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) – частая патология, встречающаяся в практике врача-оториноларинголога. Современная консервативная терапия и методы хирургической коррекции позволили достигнуть хороших функциональных результатов. Однако в ряде случаев стандартное лечение оказывается неэффективным: такое течение ХГСО принято называть атипичным. Под его маской может скрываться ряд системных заболеваний, которые сопровождаются воспалительными изменениями в полостях среднего уха. В статье приведено описание клинического случая атипичного течения двустороннего ХГСО у пациентки. В ходе хирургического лечения отмечены морфологические особенности, свидетельствующие о возможном специфическом характере воспаления в среднем ухе. В ходе дальнейшего дообследования у фтизиатра обнаружена туберкулема правого легкого, начато химиотерапевтическое лечение, спустя 4 мес симптомы обострения ХГСО купировались. Таким образом, для диагностики и корректной тактики ведения пациентов с «атипичным» вялотекущим ХГСО необходим междисциплинарный подход.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, «атипичный» средний отит, вялотекущий средний отит, туберкулезный средний отит, внелегочный туберкулез

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Золотова А.В., Миронова А.Р. Что скрывается под маской хронического гнойного среднего отита? Клинический случай. Consilium Medicum. 2025;27(3):200–204. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203206

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

What is hidden under the mask of chronic suppurative otitis media? Clinical case

Valerii M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova, Anna R. Mironova✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Chronic suppurative otitis media (CSOM) is a common pathology in the practice of an otolaryngologist. Modern conservative therapy and surgical correction methods have made it possible to achieve good functional results. However, in some cases, standard treatment is ineffective, then such a course of CSOM is usually called “atypical”. Under its mask, a number of systemic diseases may be hidden, which are accompanied by inflammatory changes in the cavities of the middle ear. The article describes a clinical case of “atypical” bilateral purulent otitis media in a female patient. During surgical treatment, morphological features were noted indicating a possible specific nature of inflammation in the middle ear. During further examination by a phthisiatrician, a tuberculoma of the right lung was detected, chemotherapy was started, during which, after 4 months, the symptoms of exacerbation of CSOM were stopped. Thus, an interdisciplinary approach is necessary for diagnosis and correct tactics of management of patients with “atypical” sluggish CSOM.

Keywords: chronic suppurative otitis media, “atypical” otitis media, sluggish otitis media, tuberculous otitis media, extrapulmonary tuberculosis

For citation: Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Zolotova AV, Mironova AR. What is hidden under the mask of chronic suppurative otitis media? Clinical case. Consilium Medicum. 2025;27(3):200–204. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203206

Введение

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) – хроническое гнойное воспаление среднего уха, протекающее с наличием стойкой перфорации барабанной перепонки (БП),

постоянным или периодически повторяющимся гноетечением из уха и снижением слуха различной степени выраженности, постепенно прогрессирующее при длительном течении заболевания [1, 2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Миронова Анна Руслановна** – ординатор каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironovana567@gmail.com

✉ **Anna R. Mironova** – Medical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironovana567@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3877-0935

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Valerii M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1257-9879

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Galina N. Nikiforova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-8617-0179

Шевчик Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Elena A. Shevchik – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0051-3792

Золотова Анна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Anna V. Zolotova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3700-7367

Рис. 1. Отоскопическая картина справа при поступлении: **тотальная перфорация БП, слизистая медиальной стенки барабанной полости утолщена, покрыта серо-белым субстратом (фибрин? некротические ткани?).**



Рис. 2. Отоскопическая картина слева при поступлении: **БП утолщена, местами гиперемирована, в передних отделах визуализируется центральная перфорация диаметром 2 мм.**



ХГСО – широко распространенное в оториноларингологии заболевание. Согласно Всемирной организации здравоохранения ХГСО страдают 65,5–328,2 млн человек, из них 50% имеют снижение слуха. Заболеваемость ХГСО в мире составляет 4,76 случая на 1000 населения, из них 22,6% – дети младше 5 лет. Распространенность ХГСО среди детей и взрослых в мире составляет от 0,3 до 15% [3–5].

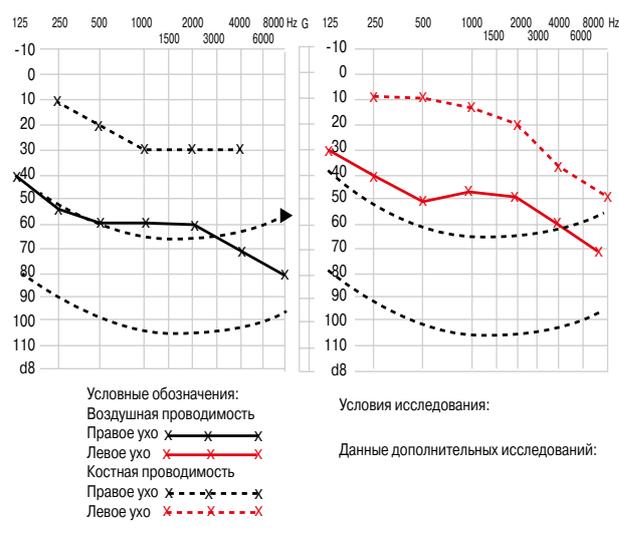
В настоящее время сочетание консервативных методов лечения и следующих за ними высокотехнологичных отоларингических вмешательств позволяет в большинстве случаев достигнуть хороших морфологических и функциональных результатов. Однако в практике врача-оториноларинголога в ряде случаев положительный эффект общепринятых методов лечения оказывается минимальным или непродолжительным [6]. Кроме того, существует ряд патологий, сопровождающихся развитием системного воспалительного процесса, которые проявляются клиникой поражения среднего уха, например туберкулез, гранулематоз Вегенера, неопластические процессы и др. Таким образом, под маской хронического воспалительного процесса может скрываться ряд патологических состояний, для которых общепринятые методы лечения ХГСО оказываются неэффективными, а хирургическое вмешательство может привести к прогрессированию процесса. В этом случае требуется дополнительный диагностический поиск.

Приведем наблюдение клиники болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) атипичного течения ХГСО у пациентки.

Пациентка В., 47 лет, обратилась в марте 2024 г. в клинику с жалобами на снижение слуха на оба уха, эпизоды слизисто-гнойного отделяемого из обеих ушей, по поводу чего госпитализирована. Следует отметить, что данные жалобы возникли впервые, в течение жизни к оториноларингологам не обращалась.

Анамнез заболевания: в январе 2023 г. пациентка впервые в жизни отметила появление гнойного отделяемого из правого уха, затем из левого, снижение слуха на оба уха, обращалась к ЛОР-врачу по месту жительства, неоднократно проходила курсы системной антибактериальной (Амоксиклав, цефтриаксон) и топической терапии (Комбинил, Полидекса, Диоксидин, Ципромед) с незначительным положительным эффектом. Важно отметить, что болевой синдром за время заболевания пациенткой не отмечен. В июле 2023 г. она госпитализирована в оториноларингологический стационар по месту жительства: проводился ежедневный туалет ушей, транстумбарное введение дексаметазона в оба уха, курс системной антибактериальной терапии (цефтриаксон). После лечения отметила незначительное

Рис. 3. Тональная пороговая аудиометрия: **двусторонняя кондуктивная тугоухость с явлениями нейросенсорного компонента.**



улучшение слуха на оба уха, однако через некоторое время слух снова ухудшился, появилось слизисто-гнойное отделяемое из ушей.

Оторрея после каждого курса лечения купировалась на непродолжительное время, через 3–4 нед жалобы возобновлялись. В связи с недостаточной эффективностью лечения пациентка неоднократно обращалась к специалистам в различные лечебные учреждения, где всегда диагностировали двусторонний ХГСО, рекомендовалось хирургическое лечение, от которого больная воздерживалась. В качестве I этапа перед вмешательством на структурах среднего уха в конце 2023 г. пациентке выполнена септопластика и подслизистая вазотомия нижних носовых раковин.

ЛОП-статус на момент поступления: AD – околоушная, заушная область не изменена, при пальпации безболезненна. При отоскопии: наружный слуховой проход несколько сужен из-за отека стенок, в просвете визуализируется скудное гнойное отделяемое. Определяется тотальная перфорация БП, слизистая медиальной стенки барабанной полости утолщена, покрыта серо-белым субстратом (фибрин? некротические ткани?); рис. 1.

AS – околоушная, заушная область не изменена, при пальпации безболезненна. При отоскопии: наружный слуховой проход широкий, свободный, БП утолщена, местами гиперемирована, в передних отделах визуализируется центральная перфорация диаметром 2 мм, при выполнении пробы Вальсальвы из перфорации поступает скудное гнойное отделяемое (рис. 2).

При осмотре остальных ЛОР-органов патологии не выявлено.

По данным тональной пороговой аудиометрии определялась двусторонняя кондуктивная тугоухость с нейросенсорным компонентом (рис. 3).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) височных костей с обеих сторон визуализировалось тотальное затемнение полостей среднего уха без деструктивных изменений, цепь слуховых косточек сохранна, прослеживается на всем протяжении (рис. 4, 5).

В клиническом анализе, биохимическом анализе крови все показатели в рамках референсных значений. Анализ крови на ВИЧ, гепатиты В и С, RW – отрицательный. На рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не определялось.

Диагноз при поступлении: левосторонний мезотимпанит, обострение. Правосторонний эпимезотимпанит, обострение. Двусторонняя хроническая нейросенсорная

Рис. 4. КТ, аксиальный срез: тотальное затемнение полостей среднего уха без деструктивных изменений, цепь слуховых косточек сохранна, прослеживается на всем протяжении.

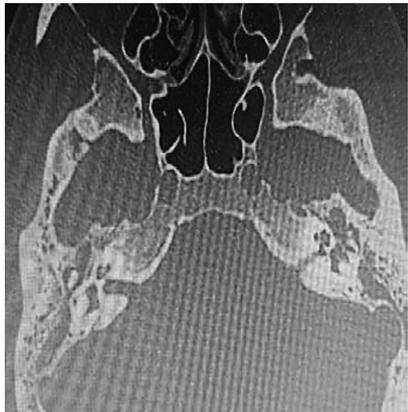


Рис. 5. КТ, аксиальный срез, правая височная кость: тотальное затемнение полостей среднего уха без деструктивных изменений, цепь слуховых косточек сохранна, прослеживается на всем протяжении.



Рис. 6. Отоскопическая картина справа после курса консервативной терапии: тотальная перфорация БП, слизистая медиальной стенки барабанной полости утолщена, покрыта серо-белым субстратом (фибрин? некротические ткани?).



тугоухость. Состояние после септопластики, подслизистой вазотомии нижних носовых раковин от декабря 2023 г.

По данным бактериологических посевов отделяемого из обеих ушей получена неспецифическая флора: *Stf. Aureus* 1×10^3 .

Ежедневно во время нахождения пациентки в стационаре проводился туалет ушей под микроскопом с использованием 0,5% раствора Диоксидина и дексаметазона. На фоне проводимого лечения на 7-е сутки жалобы и отоскопическая картина оставались прежними, в связи с чем принято решение о проведении хирургического вмешательства на правом ухе в объеме антростапидотомии с ревизией барабанной полости (рис. 6, 7).

В ходе операции при ревизии полостей среднего уха обнаружено, что клетки сосцевидного отростка и антрум заполнены полнокровной грануляционной тканью. В барабанной полости слизистая оболочка промонториальной стенки утолщена, покрыта бледной грануляционной тканью с явлениями некроза, цепь слуховых косточек сохранна и окутана грануляционной тканью. Участки грануляционной и некротически измененной ткани взяты на гистологическое и цитологическое исследование. В связи с не совсем типичными для ХГСО изменениями решено воздержаться от реконструктивного этапа (мирингопластики) до получения гистологического заключения.

В послеоперационном периоде пациентка получала системную антибактериальную терапию (цефтриаксон, 1 г внутримышечно 2 раза в день в течение 10 дней), обезболивающую терапию при необходимости, на протяжении 7 сут после операции проводилось промывание послеоперационной полости по антротренажам раствором Диоксидина, дексаметазона и адреналина. В наружный слуховой проход устанавливались турунды с Бетадином.

Согласно гистологическому заключению в операционном материале присутствовали некротические массы с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов с примесью макрофагов и лимфоцитов, выпадением нитей фибрина и колониями микроорганизмов. Признаков неопластического процесса в материале не обнаружено.

По данным цитологического исследования операционный материал содержал плоский эпителий с реактивными изменениями, в большом количестве определялись нейтрофилы.

Спустя 14 дней после хирургического лечения пациентка выписана с положительной динамикой в виде прекращения гноетечения из правого уха, выраженного улучшения слуха на правое ухо. На момент выписки изменилась и отоскопическая картина:

AD – послеоперационный рубец в заушной области без признаков воспаления. При отоскопии: наружный слуховой проход широкий, свободный. Визуализируется тотальная перфорация БП, определяется рукоятка и короткий отросток молоточка. Отмечается васкуляризация слизистой оболочки медиальной стенки барабанной полости, уменьшение зоны некротических изменений (рис. 8).

AS – околоушная, заушная область не изменена, при пальпации безболезненна. При отоскопии: наружный слуховой проход широкий, свободный, БП серая, определяется перфорация в передне-нижнем квадранте, отделяемое отсутствует (рис. 9).

Другие ЛОР-органы без патологии.

Учитывая не совсем типичную для ХГСО клиническую картину, несмотря на отсутствие признаков специфического воспалительного процесса по данным гистологического и цитологического исследований, пациентке рекомендовано после выписки продолжить дообследование у ревматолога и фтизиатра. Спустя несколько недель после дополнительной диагностики, в том числе МСКТ органов грудной клетки, пациентке врачом-фтизиатром поставлен диагноз: туберкулема правого легкого S_{VI} в стадии распада. Назначено химиотерапевтическое лечение (Изокомб). Спустя 3 мес на фоне проводимой терапии пациентка отметила положительную динамику со стороны органа слуха: прекращение гноетечения из обеих ушей, улучшение слуха на оба уха.

Спустя 4 мес от начала химиотерапевтического лечения при отоскопии отмечается положительная динамика в виде отсутствия отделяемого из ушей с обеих сторон, рубцовые изменения БП, центральные перфорации с обеих сторон (рис. 10, 11).

Таким образом, атипичное течение воспалительного процесса в среднем ухе обусловлено туберкулезной этиологией.

Обсуждение

Туберкулезная этиология ХГСО встречается достаточно редко – 0,04–0,9%, что составляет примерно 0,1% от всех случаев туберкулеза [7]. В большинстве клинических наблюдений туберкулезное поражение среднего уха развивается на фоне уже имеющихся очагов туберкулеза другой локализации [8–12]. Однако в научной литературе есть данные о первичном поражении среднего уха при интактной легочной ткани [13].

Проникновение туберкулезной палочки в полость среднего уха возможно тремя путями: гематогенным, транстуберным и контактным (в случае внедрения *Micobacterium tuberculosis* в кожу наружного слухового прохода) [14]. Наибольшее значение имеет гематогенный путь распространения инфекции.

Рис. 7. Отоскопическая картина слева после курса консервативной терапии: БП утолщена, местами гиперемирована, в передних отделах визуализируется центральная перфорация диаметром 2 мм.



Рис. 8. Отоскопическая картина справа перед выпиской: васкуляризация слизистой оболочки медиальной стенки барабанной полости, уменьшение зоны некротических изменений.



Рис. 9. Отоскопическая картина слева перед выпиской: БП серая, определяется перфорация в передне-нижнем квадранте, отделяемое отсутствует.



Рис. 10. Отоскопическая картина справа спустя 4 мес от начала химиотерапевтического лечения: рубцовые изменения БП, центральные перфорации с обеих сторон, отделяемого нет.



Рис. 11. Отоскопическая картина слева спустя 4 мес от начала химиотерапевтического лечения: рубцовые изменения БП, центральные перфорации с обеих сторон, отделяемого нет.



Заподозрить туберкулезную этиологию ХГСО непросто в силу отсутствия специфических признаков данного заболевания [8–12]. Наиболее характерными клиническими проявлениями являются множественные перфорации БП [15], выраженный грануляционный процесс в барабанной полости [13], оторрея и в некоторых случаях парез лицевого нерва [14] на фоне отсутствия болевых ощущений. Важный маркер специфической, в том числе туберкулезной этиологии ХГСО – отсутствие значительной положительной динамики на фоне неоднократной стандартной консервативной терапии [8–12].

Заключение

В диагностике и лечении пациентов с затяжными и вялотекущими процессами в среднем ухе, которые не отвечают положительной динамикой на стандартную консервативную терапию, крайне важен междисциплинарный подход. Несмотря на редкую встречаемость туберкулезного среднего отита, врачи-оториноларингологи как на амбулаторном приеме, так и в стационаре должны иметь настороженность в отношении туберкулезной инфекции [16]. Особое значение это приобретает в современных условиях, при массовой неконтролируемой миграции населения, материально-экономических трудностях, а также при активном антипрививочном движении [7, 17, 18]. Таким образом, грамотное и полное первичное дообследование формирует верную тактику ведения пациента, что в дальнейшем влияет на благоприятный исход.

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. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

1. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001 [Palchun VT, Kriukov AI. Otorinolaringologiya. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian)].
2. Ивойлов А.Ю. Диагностический алгоритм и лечебная тактика при хроническом гнойном среднем отите в детском возрасте. *Русский медицинский журнал*. 2011;19(6):394-7 [Ivoilov Alu. Diagnosticheskii algoritm i lechebnaia taktika pri khronicheskom gnoinom srednem otite v detskom vozraste. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;19(6):394-7 (in Russian)]. EDN: QZJCJN
3. Acuin J. Chronic suppurative otitis media: burden of illness and management options. Geneva: World Health Organization, 2004.
4. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012;7(4):e36226. DOI:10.1371/journal.pone.0036226
5. Гаров Е.В., Хамзалиева Р.Б., Зеленкова В.Н., и др. Обращаемость и лечение больных хроническим гнойным средним отитом в Москве. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(5):26-30 [Garov EV, Khamzalieva RB, Zelenkova VN, et al. The medical assistance seeking behaviour of the patients presenting with suppurative chronic otitis media and their treatment in Moscow. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(5):26-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20188305126

6. Гаров Е.В., Крюков А.И., Зеленкова В.Н., и др. Атипичное течение воспаления в среднем ухе. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(4):9-15 [Garov EV, Kriukov AI, Zelenkova VN, et al. Atypical inflammation of the middle ear. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(4):9-15 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20178249-15
7. Pai KK, Omiunu AO, Peddu DK, et al. Tuberculosis of the middle ear: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(5):103571. DOI:10.1016/j.amjoto.2022.103571
8. Браженко Н.А. Внеглоточный туберкулез: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013. [Brazhenko NA. Vnelegochnyi tuberkulez: rukovodstvo dlia vrachei. Saint Petersburg: SpecLit, 2013 (in Russian)].
9. Крюков А.И., Гаров Е.В., Ивойлов А.Ю., и др. Клинические проявления и диагностика туберкулезного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(3):28-34 [Kriukov AI, Garov EV, Ivoilov AI, et al. The clinical manifestations and diagnostics of otitis media caused by tuberculosis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(3):28-34 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201580328-34
10. Перельман М.И., Богадельникова И.В. Фтизиатрия: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАРМедиа, 2013 [Perelman MI, Bogadelnikova IV. Ftiziatriia: uchebник. 4-e ed. Moscow: GEOTARMedia, 2013 (in Russian)].
11. Ивойлов А.Ю., Полунин М.М., Милешина Н.А., и др. Клинический случай туберкулезного среднего отита в раннем детском возрасте. *Вестник оториноларингологии*. 2024;89(1):32-6 [Ivoilov AI, Polunin MM, Mileshina NA, et al. Clinical case of tuberculous otitis media in early childhood. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2024;89(1):32-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20248901132
12. Баулин И.А., Беркиханова З.Б., Гуринова Л.В., и др. Клинический случай туберкулеза среднего уха. *Визуализация в медицине*. 2022;4(4):21-8 [Baulin IA, Berkikhanova ZB, Gurinova LV, et al. Clinical case of tuberculosis of the middle ear. *Visualization in medicine (St. Petersburg)*. 2022;4(4):21-8 (in Russian)]. EDN: UMVSUU
13. Перельман М.И. Фтизиатрия: национальное руководство. М., 2007 [Perelman MI. Ftiziatriia: natsionalnoe rukovodstvo. Moscow, 2007 (in Russian)].
14. Диаб Х.М., Бойко Н.В., Канаева А.А. Случай первичного туберкулеза среднего уха. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):73-7 [Diab KhM, Boiko NV, Kanaeva AA. Case report of primary middle ear tuberculosis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(3):73-7 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2020-3-73-77
15. Wallis S, Atkinson H, Coatesworth AP. Chronic otitis media. *Postgrad Med*. 2015;127(4):391-5. DOI:10.1080/00325481.2015.1027133
16. WHO. Global Tuberculosis Report. 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>. Accessed: 02.02.2025.
17. Байбусинова А.Ж., Мусаханова А.К., Шалгумбаева Г.М. Отношение, барьеры и проблемы вакцинопрофилактики в современном мире: обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2016;3:123-34 [Baibusinova AZh, Musakhanova AK, Shalgumbaeva GM. Knowledge, attitude, barriers regarding vaccination current situation: review. *Nauka i zdoravooхранenie*. 2016;3:123-34 (in Russian)]. EDN: UDDEQE
18. Мац А.Н., Чепрасова Е.В. Антипрививочный скепсис как социально-психологический феномен. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;5(78):111-15 [Mats AN, Cheprasova EV. Anti-vaccine skepticism as a social and psychological phenomenon. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2014;5(78):111-15 (in Russian)]. EDN: SWNYGB

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 27.05.2025



OMNIDOCTOR.RU