

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

New St. Petersburg Medical Records



Темы номера

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

САРКОИДОЗ

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ИММУНИТЕТА

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

БУПРАКСОН В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

основан в 1992 г.



№ 4 | 104 | 2025

Санкт-Петербург



NEW ST. PETERSBURG MEDICAL RECORDS

Novye Sankt-Peterburgskie vračebnye vedomosti

ALL-RUSSIAN JOURNAL OF
GENERAL PRACTITIONERS

since 1992



№ 4 | 104 | 2025

St. Petersburg



НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Решениями Методических Советов:

Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова,

Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова,

Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии,

Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования,

Санкт-Петербургского государственного университета,

Ученого Совета Российской Военно-медицинской академии

журнал «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» рекомендован в качестве учебного пособия для преподавания курса заболеваний внутренних органов и смежных дисциплин студентам, интернам, клиническим ординаторам, курсантам, слушателям и врачам

УЧРЕДИТЕЛИ:

Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И. П. Павлова

Региональная Общественная
организация «Санкт-Петербургское
общество терапевтов
им. С. П. Боткина»

Общество с ограниченной
ответственностью «Нордмедиздат»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Куликов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора:

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Марченко Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, заслуженный врач Республики Северная Осетия-Алания, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Чернурузкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Чернурузкого с клиникой, директор НИИ ревматологии и аллергологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Шاپорова Наталия Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой врачей общей практики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баранова Ольга Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии ФПО, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Баркова Александра Викторовна (секретарь) – кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог отделения пульмонологии № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Бобров Андрей Львович – доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Волкова Анна Ральфовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Гайдукова Инна Зурабиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Гомон Юлия Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Емельянов Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Катюхин Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Университет РЕАВИЗ, Санкт-Петербург, Россия

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Кравчук Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Лапотников Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и пропедевтики, Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Минеев Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Немцов Виктор Игоревич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Нестерович Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, руководитель отдела кардиоревматологии Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Никифоров Виктор Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Нифонтов Евгений Михайлович – профессор кафедры терапии факультетской с курсом

эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Новикова Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, заместитель директора Института сердца и сосудов по клинической работе, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

Онищенко Евгений Федорович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Павлович Игорь Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Парцерняк Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры (клиники) госпитальной терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Сорокина Лада Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, руководитель отдела аллергологии и иммунологии Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Храброва Мария Сергеевна (ученый секретарь) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Черкашин Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники военно-морской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Щукина Оксана Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Яблонская Вера Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабанов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Банщикова Геннадий Трофимович – доктор медицинских наук, врач-кардиолог, Вологодская областная клиническая больница, Вологда, Россия

Беляков Николай Алексеевич – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич – академик РАН, профессор, директор, Национальный исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Санкт-Петербург, Россия

Болдуева Светлана Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Вебер Виктор Робертович – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Новгородский государственный университет, Великий Новгород, Россия

Гриневич Владимир Борисович – профессор, полковник медицинской службы, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультетом последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Кондурцев Валерий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Самарского научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, Самара, Россия

Кулаков Юрий Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Мазуров Вадим Иванович – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда, СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обрезан Андрей Григорьевич – профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Павлищук Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ, заведующий кафедрой терапии, профессор кафедры терапии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Пальцев Александр Иванович – академик РАЕН, профессор, заместитель директора, руководитель лаборатории, Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия

Парцерняк Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Введенская городская клиническая больница, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, Северо-Западный государственный университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Провоторов Вячеслав Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Рубанова Марина Павловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии, Новгородский государственный университет, Великий Новгород, Россия

Салухов Владимир Владимирович – профессор, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Синицын Сергей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Спасский Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Ткаченко Евгений Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тыренко Вадим Витальевич – профессор, начальник кафедры и клиники факультетской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Ханин Аркадий Лейбович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Чучалин Александр Григорьевич – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Шабров Александр Владимирович – академик РАН, профессор, главный научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – академик РАН, профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Новые Санкт-Петербургские
врачебные ведомости
№ 4 (104) 2025

ISSN 1609-2201

Периодичность выхода журнала —
4 раза в год

Все материалы издания подлежат
обязательному рецензированию

Полное или частичное
воспроизведение или размножение
каким-либо способом материалов,
опубликованных в настоящем
издании, допускается только с
письменного разрешения редакции
журнала

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Редакция не несет
ответственности за содержание
рекламных материалов

Цена свободная

Адрес редакции:
197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8.
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
кафедра терапии госпитальной с
курсом аллергологии и иммунологии
имени ак. М. В. Черноруцкого
с клиникой

Корректор В. В. Бутакова
Верстка В. В. Бутакова

www.spbmedicalrecords.elpub.ru

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ
ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

NEW ST. PETERSBURG
MEDICAL RECORDS

Свидетельство о регистрации
П №ТУ78-01505 от 17 января 2014 г.
Комитета Северо-Западного
регионального ГК РФ по печати
Registration Certificate P No. TTU78-01505
dated January 17, 2014. Committee of the
North-West Regional State Committee of the
Russian Federation for Printing

Свидетельство о регистрации ПИ
№ФС77-58182 от 29 мая 2014 г.
Федеральной службы по надзору в сфере
связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Certificate of Registration PI No. FS77-
58182 dated May 29, 2014. Federal Service
for Supervision of Communications,
Information Technologies and Mass Media
(Roskomnadzor)

Редакционно-издательский центр
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва
Толстого, 6-8
Editorial and Publishing Center of
Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg
State Medical University, 197022,
St. Petersburg, L'va Tolstogo Str., 6-8

Отпечатано с готового оригинал-
макета.

Подписано в печать 01.04.26 г.

Тираж 1000 экз.

Усл. печ. л. 12. Печать офсетная.

Бумага офсетная. Заказ № 74/26

Printed from the original layout.

Signed for printing on 01.04.26.

Print run 1000 copies.

Conventional printed sheets 12. Offset

printing. Offset paper. Order No. 74/26

Издатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Publisher: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 6-8, Lev L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022.

New St. Petersburg
medical records
№ 4 (104) 2025

ISSN 1609-2201

Publucation frequency —
4 issues per year

All materials of the publication are
subject to mandatory peer review

Full or partial reproduction or
duplication in any way of the
materials published in this edition
is allowed only with the written
permission of the journal's editorial
board

When reprinting materials the
reference to the journal is obligatory.
The editorial board is not responsible
for the content of
advertising materials

The price is free of control

Editorial office address:
197022, St. Petersburg,
6-8 L'va Tolstogo Str.
Pavlov University, Department of
Hospital Therapy with a Course of
Allergology and Immunology named
after ac. M. V. Chernorutsky with
clinic

Corrector V. V. Butakova
Layout V. V. Butakova

www.spbto.info



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Антонов В. Н., Игнатова Г. Л., Иванова В. Н.

Артериальная гипертензия и бронхиальная астма: ключевые факторы риска.....11

Сергеева Г. Р.

Диагностика и лечение обострений бронхиальной астмы.....19

Айсанов З. Р.

Легочная функция и фенотипы при бронхиальной астме.....31

Савин Т. В., Миличкина А. М., Тотолян А. А.

Врожденные дефекты иммунитета и организация медицинской помощи
в Санкт-Петербурге.....39

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Симонова О. В., Собко Е. А., Демко И. В.

Таргетная терапия бронхиальной астмы: от теории к клинической практике.....45

ЛЕКЦИИ

Визель А. А., Визель И. Ю.

Саркоидоз (клиническая лекция).....53

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Кулагин Е. А., Цветков Н. Ю., Хорошева П. К.,

Лукина О. В., Рабик Ю. Д., Моисеев И. С.

Успешный вариант лечения синдрома облитерирующего бронхиолита тяжелой
степени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....61

ЗНАКОМСТВО С ЛЕКАРСТВАМИ

Абузарова Г. Р., Вернюк М. А., Вербицкая Е. В.,

Пчелинцев М. В., Сарманаева Р. Р., Звартау Э. Э.

Бупраксон в форме подъязычных таблеток у онкологических больных:
первоначальные результаты применения в реальной клинической практике.....68

ЮБИЛЕИ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Трофимов В. И., Марченко В. Н., Шапорова Н. Л.

К 95-летию выдающегося пульмонолога и аллерголога
Глеба Борисовича Федосеева.....77



CONTENTS

LITERATURE REVIEWS

Antonov V. N., Ignatova G. L., Ivanova V. N.

Arterial hypertension and bronchial asthma: key risk factors (literature review).....11

Sergeeva G. R.

Diagnosis and treatment of bronchial asthma exacerbations.....19

Aisanov Z. R.

Pulmonary function and phenotypes in bronchial asthma.....31

Savin T. V., Milichkina A. M., Totolian A. A.

Inborn errors of immunity and the organization of care delivery
in Saint Petersburg.....39

ORIGINAL RESEARCH

Simonova O. V., Sobko E. A., Demko I. V.

Targeted therapy for asthma: from theory to clinical practice.....45

LECTURES

Vizel A. A., Vizel I. Yu.

Sarcoidosis (clinical lecture).....53

CASES FROM PRACTICE

Kulagin E. A., Tsvetkov N. Yu., Khorosheva P. K.,

Lukina O. V., Rabik Ju. D., Moiseev I. S.

A successful treatment option of severe bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic
hematopoietic stem cell transplantation.....61

INTRODUCTION TO MEDICATIONS

Abuzarova G. R., Vernyuk M. A., Verbitskaya E. V.,

Pchelintsev M. V., Sarmanaeva R. R., Zvartau E. E.

Sublingual Bupraxon tablets in cancer patients:
Initial results from real-world clinical practice.....68

ANNIVERSARIES AND MEMORABLE DATES

Trofimov V. I., Marchenko V. N., Shaporova N. L.

Dedicated to the 95th anniversary of the outstanding pulmonologist and allergist
Gleb Borisovich Fedoseev.....77

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

4 номер журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» посвящен памяти выдающегося терапевта, пульмонолога, аллерголога члена-корреспондента РАН, профессора Глеба Борисовича Федосеева, которому в 2025 году исполнилось бы 95 лет. Многие врачи старшего поколения нашей страны считают его своим учителем, которому они обязаны становлением в профессии. Мемориальная страничка, посвященная памяти Глеба Борисовича Федосеева, много лет возглавлявшего кафедру госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, написана его учениками.

В номере представлены обзоры литературы, лекции, результаты оригинальных исследований, клинические наблюдения, посвященные проблемам ведения коморбидного пациента с пульмонологической патологией, также присутствует информация по врожденным дефектам иммунитета и новым возможностям фармакотерапии онкологических больных в реальной клинической практике.

Обзорные статьи знакомят читателя с различными аспектами ведения пациентов с бронхиальной астмой, представленные авторским коллективом результаты оригинального исследования также посвящены таргетной терапии бронхиальной астмы в реальной клинической практике. Выбор бронхиальной астмы в качестве основной темы номера не случаен, поскольку Глеб Борисович Федосеев всю свою научную жизнь изучал проблему многоликости астмы.

Глубокоуважаемые коллеги, надеюсь, что представленная в номере информация будет интересна и полезна в Вашей практической работе.

*С уважением,
заместитель главного редактора
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины)
Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова,
главный внештатный специалист по общей врачебной практике
(семейной медицине) Ленинградской области
Н. А. Шапорова*



Обзорная статья

УДК [616.12-008.331.1 +616.248]-056.5.019.941

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-11-18>

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

В. Н. АНТОНОВ, Г. Л. ИГНАТОВА, В. Н. ИВАНОВА

Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Челябинск, Россия*Поступила в редакцию 30.10.2025; одобрена после рецензирования 18.01.2026; принята к публикации 02.02.2026*

Резюме

Современная медицина сталкивается с увеличением числа пациентов, страдающих одновременно несколькими хроническими заболеваниями. Наличие двух или более заболеваний увеличивает сложность диагностики, подбора адекватной терапии и ухода за пациентом. Люди с сочетанием нескольких хронических неинфекционных заболеваний чаще сталкиваются с инвалидизацией, ограничениями в повседневной активности и снижением качества жизни. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и болезней бронхолегочной системы остается по-прежнему высокой. Кроме того, зачастую они имеют общие факторы риска и патогенетические взаимодействия. В данной статье рассматривается проблема сочетания бронхиальной астмы и артериальной гипертензии с позиций общих факторов риска и патофизиологических взаимосвязей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, артериальная гипертензия, факторы риска, курение, ожирение, микроРНК

Для цитирования: Антонов В. Н., Игнатова Г. Л., Иванова В. Н. Артериальная гипертензия и бронхиальная астма: ключевые факторы риска. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(4):11–18. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-11-18>.

* **Автор для переписки:** Владимир Николаевич Антонов, Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: ant-vn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>.

Review article

ARTERIAL HYPERTENSION AND BRONCHIAL ASTHMA: KEY RISK FACTORS

VALERYA N. IVANOVA, VLADIMIR N. ANTONOV,
GALINA L. IGNATOVA

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The article was submitted 30.10.2025; approved after reviewing 18.01.2026; accepted for publication 02.02.2026

Summary

Modern medicine is faced with an increasing number of patients suffering from multiple chronic diseases simultaneously. The presence of two or more conditions increases the complexity of diagnosis, appropriate treatment selection, and patient care. People with a combination of several chronic non-communicable diseases are more likely to face disability, restrictions in daily activities, and a reduced quality of life. The prevalence of cardiovascular diseases and diseases of the bronchopulmonary system remains high. In addition, they often have common risk factors and pathogenetic interactions. This article examines the problem of the combination of bronchial asthma and hypertension from the perspective of common risk factors and pathophysiological relationships.

Keywords: bronchial asthma, arterial hypertension, risk factors, smoking, obesity, microRNA

For citation: Antonov V. N., Ignatova G. L., Ivanova V. N. Arterial hypertension and bronchial asthma: key risk factors. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(4):11–18. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-11-18>.

* **Corresponding author:** Vladimir N. Antonov, South Ural State Medical University, 64, Vorovskogo st., Chelyabinsk, Chelyabinsk region, 454092, Russia. E-mail: ant-vn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>.

Бронхиальная астма (БА) – это широко распространенное хроническое, гетерогенное, воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся рецидивирующими симптомами различной интенсивности и тяжести, включая хрипы, одышку, кашель, чувство стеснения в груди [1]. По данным эпидемиологических исследований Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время БА болеют более 334 млн человек в мире [2].

В США от бронхиальной астмы страдают более 25 млн детей и взрослых, а распространенность бронхиальной астмы в России составляет 6–6,9% среди взрослых и 8–10% среди детей [3]. Дебют БА может произойти в любом возрасте. При этом особое внимание концентрируют на себя больные из старшей возрастной группы в силу наличия у них, как правило, двух и более заболеваний.

Выявление сопутствующих заболеваний является важной составляющей при обследовании пациентов с БА, поскольку они могут способствовать плохому контролю над БА, могут влиять на естественное течение заболевания и терапевтический подход к лечению [4, 5].

Артериальная гипертензия (АГ), наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание, многие годы остается актуальной проблемой кардиологии, т. к. является ведущим фактором риска инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний почек и других [6].

Артериальная гипертензия является одним из основных предвестников сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Она предрасполагает к более высокому уровню инфаркта миокарда, хронической почечной недостаточности, инсульта и сердечной недостаточности, чем большинство других факторов риска. Прогнозируется, что к 2025 г. распространенность гипертензии достигнет 1,5 млрд человек [7].

Как и бронхиальная астма (БА), артериальная гипертензия (АГ) относится к группе мультифакторных заболеваний. В этиологии данных нозологий нет одной причины, а есть комплекс факторов, включающих в себя эндогенные (генетическая предрасположенность, пол, возраст) и экзогенные (модифицируемые). БА и АГ имеют ряд общих факторов риска и связаны между собой патофизиологически, что обуславливает особенности совместного развития и течения данных заболеваний. Важно изучение сочетанного течения бронхиальной астмы (БА) и артериальной гипертензии (АГ). Установлено, что частота обнаружения артериальной гипертензии (АГ) у лиц, страдающих БА, составляет около 30 %, чаще у женщин (соотношение мужчины/женщины 0,89), и увеличивается с возрастом. Согласно результатам исследования, распространенность АГ у больных БА была несколько выше (38,73%), чем в общей популяции (33,46%) [8]. Снижение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска.

Бронхиальная астма и артериальная гипертензия являются хроническими заболеваниями, требующими длительного наблюдения. Идея существования единых механизмов развития сочетания БА и АГ берет свое начало с 1960-х гг. Именно тогда отечественными учеными впервые было отмечено подобное сочетание заболеваний (расцененных как конкурирующие), ставшее основой для дальнейшего изучения развития коморбидной патологии. Большие популяционные работы продолжают анализировать сочетанное влияние метаболических факторов (ожирение, липиды, сахар крови) на риск развития БА и АГ одновременно, особенно в разных возрастных и половых группах [9]. Таким образом, необходима ранняя диагностика факторов риска развития данной сочетанной патологии для своевременной диагностики, улучшения клинического состояния и прогноза таких пациентов.

Факторы риска БА и АГ

Курение

Курение табака – основная причина предотвратимой преждевременной смертности в мире. Российская Федерация продолжает занимать лидирующую позицию в списке стран с высоким распространением табакокурения и прогностические данные ВОЗ показывают, что количество курящих лиц к 2025 году будет возрастать. Согласно эпидемиологическим исследованиям, начало активного курения в возрасте 11–13 лет и наличие стажа 14 и более лет является достоверным фактором риска развития бронхиальной астмы. Канадское национальное исследование здоровья населения установило, что среди курящих женщин уровень распространенности бронхиальной астмы вышел на 70% в сравнении с некурящими [10]. Кроме того, у активных курильщиков сложнее добиться контроля симптомов БА, а прогноз характеризуется большим риском неблагоприятных исходов, который связан как непосредственно с астмой, так и с возможным присоединением ХОБЛ, вследствие формирования стойкой бронхиальной обструкции [11, 12]. Согласно исследованию A. L. James et al. (2005), активное курение табака и наличие БА дает аддитивный эффект на снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) по сравнению с некурящими лицами [13].

Несмотря на давность и актуальность проблемы, патогенез хронического воспаления дыхательных путей и ремоделирования бронхиальной стенки у курильщиков с астмой имеет множество белых пятен. С одной стороны, табачный дым активирует окислительный стресс, миграцию нейтрофилов, макрофагов и выброс ими провоспалительных медиаторов, с другой стороны, воспаление индуцируется гиперреактивностью бронхов, например, после контакта с аллергеном, в результате чего формируется длительно текущее воспаление в стенке дыхательных путей [14, 15]. Необходимо акцентировать внимание на том, что у людей с аллергией регулярное воздействие сигаретного дыма в сочетании с аллергическим контактом за счет воздействия на адаптивные и врожденные физиологические реакции формирует различные воспалительные эндотипы БА, а на патофизиологическом уровне индуцируют иммунные реакции и усиливают воспалительный ответ с участием Т-хелперов 2-го типа (Th2). Морфологически отмечается увеличение нейтрофилов и эозинофилов, имеющих сниженную чувствительность к глюкокортикостероидам. Данные крупных исследований показывают, что более трети активных курильщиков с бронхиальной астмой легкой и тяжелой степени имеют эозинофилию дыхательных путей и более половины нейтрофилию с дополнительным привлечением макрофагов, дендритных клеток, NK-клеток, Т и В-лимфоцитов [16, 17, 18]. При этом количество нейтрофилов достоверно коррелирует со скоростью снижения функции легких [18].

Связь курения с артериальной гипертензией установлена достаточно давно. Активное потребление

табака усиливает системное воспаление, стимулирует симпатическую активность центральной нервной системы и вызывает метаболические изменения, что в сумме приводит к стойкой эндотелиальной дисфункции [20, 21, 22]. Эндотелиальная дисфункция напрямую связана с окислительным стрессом. Компоненты табачного дыма значимо снижают экспрессию Sirt3-митохондриального фермента, предотвращающего гиперацетилирование антиоксиданта SOD2. Вследствие чего в митохондриях избыточно образуются активные формы кислорода (АФК), меняющие реакцию вазодилатации [23, 24].

Активно изучаемой проблемой является распространение курения электронных сигарет. В исследовании K. Dimitriadis et al. (2022) было установлено, что использование электронных сигарет увеличивает среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений [25]. Крупное эпидемиологическое исследование, проведенное в США, в котором приняли участие более 400 000 участников, показало, что использование электронных сигарет ассоциировалось с увеличением вероятности развития БА на 39% [26]. Ряд других крупных исследований подтверждают связь между курением электронных сигарет и развитием хронических легочных заболеваний, включая бронхиальную астму [27, 28, 29, 30, 31, 32].

Ожирение

ВОЗ отмечает трехкратное увеличение лиц, страдающих ожирением, с 1975 г. А согласно прогнозам, распространенность ожирения к 2025 г. превысит 18% среди мужчин и 21% среди женщин. В ходе первой волны ЭССЕ-РФ (2012–2014 гг.) абдоминальное ожирение по критериям NCEP ATR III было зафиксировано у 24,2% мужчин и 38,2% женщин. В 2017 г. обследование второй волны ЭССЕ-РФ показало, что абдоминальное ожирение по тем же критериям было зафиксировано у 24,5% мужчин и 39,2% женщин. Метаанализ нескольких крупных исследований с участием более 300 000 взрослых пациентов выявил взаимосвязь между астмой и ожирением. В США почти 250 000 новых случаев астмы в год связаны с ожирением [33].

Помимо механического воздействия жировой ткани на легкие с последующим уменьшением их объема, очень важное место в современном понимании патофизиологии сочетания ожирения и БА занимает системное воспаление. Эндокринная способность жировой ткани известна достаточно давно. Главными биологически активными веществами, которые она продуцирует, являются адипокины, способствующие как местному воспалительному процессу в белой жировой ткани, так и системному повышению уровня провоспалительных цитокинов [34, 35].

При ожирении увеличение запасов липидов приводит к гипертрофии адипоцитов, гипоксии и повышенной гибели клеток, в результате чего формируется микроокружение, в котором адипоциты секретируют провоспалительные цитокины: TNF- α , IL-6, IL-8 и MCP-1, что способствует усилению инфильтрации циркулирующих моноцитов и других врожденных и

адаптивных иммунных клеток в жировую ткань [36, 37, 38]. Также повышается количество тучных и дендритных клеток, CD4+, CD8+, Th1, Th17 [38, 39, 40, 41]. Выделяемые жировой тканью цитокины и адипокины способны влиять на состояние легких и дыхательных путей. Установлена корреляция уровня лептина и реактивности дыхательных путей, а также обратная пропорция между уровнями лептина и величинами ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ (исследования проводились на подростках с ожирением) [43, 44, 45, 46, 47].

Связь между развитием артериальной гипертензии и ожирения была также подтверждена в крупных эпидемиологических исследованиях. Согласно исследованию NHANES, распространенность АГ среди лиц с ожирением составляет 42,5%, среди людей с избыточной массой тела 27,8% [48]. Формирование АГ при ожирении также обусловлено метаболическими сдвигами и системным воспалением. Развитие инсулинорезистентности и окислительного стресса способствуют повышению активности симпатической системы и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [49]. Механическое растяжение сосудов и действие на эндотелий провоспалительных цитокинов приводит к его последующей дисфункции [50]. Ожирение и метаболический синдром – общие факторы риска для БА и АГ, особенно у женщин. Это подтверждено в широком эпидемиологическом анализе, в котором приняли участие в общей сложности 50 544 человека [9].

Генетическая предрасположенность

МикроРНК представляют собой короткие некодирующие РНК молекулы длиной около 22 нуклеотидов, играющие важную роль в регуляции экспрессии генов путем подавления трансляции мРНК или ее деградации. С появлением технологий высокопроизводительного секвенирования число известных микроРНК в геноме человека в последние годы неуклонно росло, так что в настоящее время известно около 2 500 последовательностей микроРНК [51, 52].

Важно отметить, что микроРНК считаются одними из ключевых регуляторов буквально всех клеточных взаимодействий [53]. Высокостабильные циркулирующие микроРНК встречаются в биологических жидкостях, включая периферическую кровь, и являются потенциальными биомаркерами для диагностики, прогнозирования и мониторинга заболеваний [54].

Изучение микроРНК приобретает особое значение в диагностике и понимании патогенеза сложных заболеваний, таких как сочетание артериальной гипертензии (АГ) и бронхиальной астмы (БА). Помимо факторов риска, связанных с окружающей средой, включая другие заболевания и лекарства, коморбидность может возникать в результате общей молекулярно-генетической основы, предрасполагающей пациента к развитию обоих заболеваний [55]. МикроРНК играют ключевую роль в развитии обоих заболеваний, регулируя экспрессию генов, участвующих в воспалительных процессах, сосудистом ремоделировании и иммунной реакции. В исследовании генетического

перекрытия между БА и АГ выявлено множество общих генов и модулей, что говорит о генетических механизмах совместного развития состояний или влиянии лекарственной терапии как дополнительном факторе риска [56].

Известно, что артериальная гипертензия имеет прочную генетическую основу. Совсем недавно была подчеркнута генетическая связь между молекулами, такими как микроРНК, и развитием гипертензии, как первичной, так и вторичной [56]. МикроРНК оказывают сильное влияние на артериальное давление и развитие гипертензии, моделируя сосудистые, почечные и другие физиологические механизмы, участвуя в генетической регуляции артериального давления [57]. Некоторые молекулы miRNA могут быть предикторами развития артериальной гипертензии (например, повышение уровня miRNA 4516 и снижение уровня miRNA 145) [58]. Сниженные уровни miRNA-21 коррелируют с уменьшением жесткости артерий у пациентов с хорошо контролируемой эссенциальной гипертензией [56]. Развитие артериальной гипертензии также связано с сосудистым воспалением, эндотелиальной дисфункцией, продукцией активных форм кислорода. МикроРНК, такие как miR-155, miR-212, miR-21, miR-19a/b и miR-20b, опосредуют воспалительные процессы, которые предвещают гипертензию [59].

Таким образом, микроРНК могут служить потенциальным прогностическим маркером и мишенью для терапии артериальной гипертензии.

Публикуются новые данные о том, что микроРНК могут играть значимую роль в дыхательной системе, регулируя как гомеостатические, так и патологические состояния [60]. Плазменные экзосомальные miR-124, miR-125b, miR-133b, miR-130a и miR-125b-1-3p различаются у пациентов с БА [61]. Выявление общей генетической структуры аллергических заболеваний, включая аллергическую астму, показывает, как множества генов коррелируют между разными аллергическими фенотипами. Это важно для понимания генетической предрасположенности к БА и ее возможных перекрытий с другими системными заболеваниями [62].

В недавнем систематическом обзоре идентифицированы микроРНК, которые дифференциально экспрессировались в сыворотке у пациентов с БА: повышенная экспрессия при астме: miR-155, miR-126, miR-125b, miR-21, miR-98 и miR-146a, пониженная экспрессия при астме: miR-192, miR-15a, Let-7 и miR-30a [63].

Понимание связи экспрессии микроРНК с различными клиническими параметрами тяжести астмы также может быть информативным в контексте определения риска тяжести астмы. Некоторые микроРНК являются уникальными для тяжелой бронхиальной астмы и могут служить биомаркерами риска тяжести астмы. Они связаны с показателями тяжести астмы, такими как снижение функции легких по данным спирометрии, отсутствие контроля по данным опросника ACQ-6 [53]. Особый интерес представляет miR-125b,

уровень которого значительно повышается с увеличением тяжести астмы [64].

Изучение механизмов действия микроРНК открывает новые возможности для разработки терапевтических препаратов, направленных на коррекцию дисбаланса этих молекул. Это может привести к созданию новых методов лечения, улучшающих качество жизни пациентов и снижающих риски осложнений.

Таким образом, изучение микроРНК является важным направлением в современной медицине, способствующим улучшению диагностики и терапии сочетанных форм артериальной гипертензии и бронхиальной астмы.

Заключение

Бронхиальная астма и артериальная гипертензия являются хроническими заболеваниями, требующими длительного наблюдения. Таким образом, необходимо раннее выявление факторов риска развития данных заболеваний для выбора наиболее эффективной стратегии лечения. Исследования, посвященные этому заболеванию, чрезвычайно обширны и включают полный набор научных направлений, начиная от эпидемиологических исследований и заканчивая изучением тонких механизмов реализации болезни на молекулярном уровне. Несмотря на это, в понимании факторов риска именно сочетанного течения бронхиальной астмы и артериальной гипертензии существует много неясностей и противоречий, что заставляет продолжать исследования в этой области.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Автор декларирует отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The author declares that he has no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

1. Bush A. Pathophysiological Mechanisms of Asthma // *Front. Pediatr.* 2019. Vol. 7. P. 68. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00068>.
2. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* 2020. Vol. 396, № 10258. P. 1204–22. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3572/v2/review1>.

3. Chuchalin A. G., Khaltayev N., Antonov N. S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9, № 1. P. 963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
4. Rogliani P., Sforza M., Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020. Vol. 26. P. 47–55. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640>.
5. Tay T. R., Hew M. Comorbid “treatable traits” in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation // *Allergy.* 2017. Vol. 73. P. 1369–1382. <https://doi.org/10.1111/all.13370>.
6. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European heart journal.* 2018. Vol. 33, № 39. P. 3021–3104. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002017>.
7. Yaacoub S., Boudaka A., AlKhatib A. et al. The pharmaco-epigenetics of hypertension: a focus on microRNA. *Mol Cell Biochem.* 2024. Vol. 479, № 12. P. 3255–3271. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-04947-9>.
8. Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G. et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study // *Respir Med.* 2012. Vol. 106. P. 249–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.021>.
9. Zhao R., Xu R., Yuan J. et al. Asthma risk: the inseparable synergy of obesity and metabolism // *BMC Pulm Med.* 2025. Vol. 25. Art. 409. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03878-5>.
10. Chen Y., Dales R., Krewski D., Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995 // *Am J Epidemiol.* 1999. Vol. 150, № 3. P. 255–62. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009996>.
11. Çolak Y., Afzal S., Nordestgaard B. G., Lange P. Characteristics and prognosis of never-smokers and smokers with asthma in the Copenhagen General Population Study. A prospective cohort study // *Am J Respir Crit Care Med.* 2015. Vol. 192. P. 172–81. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0302oc>.
12. Braidio F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: the International Cross-sectional and Longitudinal Assessment on Asthma Control (LIAISON) study // *Respir Res.* 2016. Vol. 17. P. 51. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0374-z>.
13. James A. L., Palmer L. J., Kicic E. et al. Decline in lung function in the Busselton health study: the effects of asthma and cigarette smoking // *Am J Respir Crit Care Med.* 2005. Vol. 171. P. 109–114. <https://doi.org/10.1164/rccm.200402-230oc>.
14. Takahashi K., Pavlidis S., Ng Kee Kwong F. et al. Sputum proteomics and airway cell transcripts of current and ex-smokers with severe asthma in U-BIOPRED: an exploratory analysis // *Eur Respir J.* 2018. Vol. 51. P. 1702173. <https://doi.org/10.1183/13993003.02173-2017>.
15. Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review // *Int J Environ Res Public Health.* 2018. Vol. 15. P. 1033. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051033>.
16. Klein D. K., Silberbrandt A., Frössing L. et al. Impact of former smoking exposure on airway eosinophilic activation and autoimmunity in patients with severe asthma // *Eur Respir J.* 2022. Vol. 60. P. 2102446. <https://doi.org/10.1183/13993003.02446-2021>.
17. Wu D., Lai T., Yuan Y. et al. Elevated expression of placental growth factor is associated with airway-wall vascular remodelling and thickening in smokers with asthma // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 43017. <https://doi.org/10.1038/srep43017>.
18. Boulet L.-P., Lemiere C., Archambault F. et al. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation // *Chest.* 2006. Vol. 129. P. 661–8. [https://doi.org/10.1016/s8756-3452\(08\)70298-6](https://doi.org/10.1016/s8756-3452(08)70298-6).
19. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils // *Thorax.* 1996. Vol. 51. P. 267–271. <https://doi.org/10.1136/thx.51.3.267>.
20. Madani A., Alack K., Richter M. J., Krüger K. Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation // *J Inflamm Res.* 2018. Vol. 11. P. 155–167. <https://doi.org/10.2147/jir.s141149>.
21. Middlekauff H. R., Park J., Agrawal H., Gornbein J. A. Abnormal sympathetic nerve activity in women exposed to cigarette smoke: a potential mechanism to explain increased cardiac risk // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013. Vol. 305. P. H1560–H1567. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00502.2013>.
22. Rahman S. M., Ji X., Zimmerman L. J. et al. The airway epithelium undergoes metabolic reprogramming in individuals at high risk for lung cancer // *JCI Insight.* 2016. Vol. 1. P. e88814. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.88814>.
23. Freed J. K., Beyer A. M., LoGiudice J. A. et al. Ceramide changes the mediator of flow-induced vasodilation from nitric oxide to hydrogen peroxide in the human microcirculation // *Circ Res.* 2014. Vol. 115. P. 525–532. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.303881>.
24. Dikalova A. E., Itani H. A., Nazarewicz R. R. et al. Sirt3 impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension // *Circ Res.* 2017. Vol. 121. P. 564–574. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310933>.
25. Dimitriadis K., Narkiewicz K., Leontsinis I. et al. Acute Effects of Electronic and Tobacco Cigarette Smoking on Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure in Humans // *Int J Environ Res Public Health.* 2022. Vol. 19, № 6. P. 3237. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063237>.
26. Osei A. D., Mirbolouk M., Orimoloye O. A. et al. The association between e-cigarette use and asthma among never combustible cigarette smokers: Behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) 2016 & 2017 // *BMC Pulm. Med.* 2019. Vol. 19. P. 180. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0950-3>.
27. Traboulsi H., Cherian M., Abou Rjeili M. et al. Inhalation Toxicology of Vaping Products and Implications for Pulmonary Health // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 3495. <https://doi.org/10.3390/ijms21103495>.
28. Hickman E., Jaspers I. Current E-Cigarette Research in the Context of Asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020. Vol. 20, № 10. P. 62. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00952-2>.
29. St Claire S., Gouda H., Schotte K. et al. Lung health, tobacco, and related products: Gaps, challenges, new threats, and suggested research // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2020. Vol. 318. P. L1004–L1007. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00101.2020>.
30. Casey A. M., Muise E. D., Crotty Alexander L. E. Vaping and e-cigarette use. Mysterious lung manifestations and an epidemic // *Curr. Opin. Immunol.* 2020. Vol. 66. P. 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.003>.
31. Galderisi A., Ferraro V. A., Caserotti M. et al. Protecting youth from the vaping epidemic // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31. P. 66–68. <https://doi.org/10.1111/pai.13348/v2/response1>.
32. Hernandez M. L., Burbank A. J., Alexis N. E. et al. Electronic Cigarettes and Their Impact on Allergic Respiratory Diseases: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposures and Respiratory Health Committee // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9. P. 1142–1151. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.065>.
33. Beuther D. A., Sutherland E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007. Vol. 175. P. 661–6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1717oc>.
34. Uysal K. T., Wiesbrock S. M., Marino M. W., Hotamisligil G. S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function // *Nature.* 1997. Vol. 389. P. 610–614. <https://doi.org/10.1038/39335>.
35. Ventre J., Doebber T., Wu M. et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor- α gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. P. 1526–1531. <https://doi.org/10.2337/diabetes.46.9.1526>.
36. Nara N., Nakayama Y., Okamoto S. et al. Disruption of CXC motif chemokine ligand-14 in mice ameliorates obesity-induced insulin resistance // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 30794–30803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700412200>.

37. Huber J., Kiefer F. W., Zeyda M. et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 3215–3221. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2630>.
38. Duffaut C., Zakaroff-Girard A., Bourlier V. et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 1608–1614. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192583>.
39. Stefanovic-Racic M., Yang X., Turner M. S. et al. Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in CD11c+ cells in adipose tissue and liver // *Diabetes.* 2012. Vol. 61. P. 2330–2339. <https://doi.org/10.2337/db11-1523>.
40. Bertola A., Ciucci T., Rousseau D. et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients // *Diabetes.* 2012. Vol. 61. P. 2238–2247. <https://doi.org/10.2337/db11-1274>.
41. Liu J., Divoux A., Sun J. et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice // *Nat. Med.* 2009. Vol. 15. P. 940–945. <https://doi.org/10.1038/nm.1994>.
42. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity // *Nat. Med.* 2009. Vol. 15. P. 914–920. <https://doi.org/10.1038/nm.1964>.
43. Sideleva O., Suratt B. T., Black K. E. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway // *Am J Respir Crit Care Med.* 2012. Vol. 186, Iss. 7. P. 598–605. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0573oc>.
44. Eising J. B., Uiterwaal C. S., Evelein A. M. et al. Relationship between leptin and lung function in young healthy children // *Eur Respir J.* 2014. Vol. 43. P. 1189–92. <https://doi.org/10.1183/09031936.00149613>.
45. Kattan M., Kumar R., Bloomberg G. R. et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, № 3. P. 584–92. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.053>.
46. Sood A., Shore S. A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies // *J Allergy (Cairo).* 2013. Vol. 2013. P. 785835. <https://doi.org/10.1155/2013/785835>.
47. Huang F., Del-Rio-Navarro B. E., Torres-Alcantara S. et al. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity // *J Asthma.* 2017. Vol. 54. P. 153–61. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1200611>.
48. Wang Y., Wang Q. J. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines // *Arch Intern Med.* 2004. Vol. 164. P. 2126–2134. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.19.2126>.
49. Lohmeier T. E., Iliescu R. The sympathetic nervous system in obesity hypertension // *Curr Hypertens Rep.* 2013. Vol. 15, № 4. P. 409–16. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0356-1>.
50. Virdis A. Endothelial dysfunction in obesity: role of inflammation // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016. Vol. 23. P. 83–85. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0133-8>.
51. Peng Y., Croce C. M. The role of MicroRNAs in human cancer // *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2016. Vol. 1. P. 15004. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2015.4>.
52. Zhang Z., Zhuang L., Lin C.-P. Roles of MicroRNAs in Establishing and Modulating Stem Cell Potential // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 3643. <https://doi.org/10.3390/ijms20153643>.
53. Vidigal J. A., Ventura A. The biological functions of miRNAs: Lessons from in vivo studies // *Trends Cell Biol.* 2015. Vol. 25. P. 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.11.004>.
54. Vorobeva E. V., Kyyaly M. A., Soncs C. L. et al. Circulating microRNAs as Potential Diagnostic Tools for Asthma and for Indicating Severe Asthma Risk // *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26. P. 6676. <https://doi.org/10.3390/ijms26146676>.
55. Zolotareva O., Saik O. V., Königs C. et al. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 16302. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52762-w>. PMID: 31705029; PMCID: PMC6841742.
56. Li X., Wei Y., Wang Z. MicroRNA-21 and hypertension // *Hypertens Res.* 2018. Vol. 41. P. 649–661. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0071-z>.
57. Ashikha Shirin Usman P. P., Ameya K. P., Sekar D. Revolutionary advances in hypertension detection: Gold nanoparticle-enhanced miRNA-based electrochemical biosensors and emerging nanotechnologies // *Human Gene.* 2025. Vol. 44. P. 201401. <https://doi.org/10.1016/j.humgen.2025.201401>.
58. Ozkan G., Ulusoy S., Geyik E., Erdem Y. Down-regulation of miRNA 145 and up-regulation of miRNA 4516 may be associated with primary hypertension // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019. Vol. 21. P. 1724–1731. <https://doi.org/10.1111/jch.13704>.
59. Adamcova M., Kawano I., Simko F. The impact of microRNAs in renin-angiotensin-system-induced cardiac remodeling // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, № 9. P. 4762. <https://doi.org/10.3390/ijms22094762>.
60. Holtzman J., Lee H. Emerging role of extracellular vesicles in the respiratory system // *Exp. Mol. Med.* 2020. Vol. 52. P. 887–895. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0450-9>.
61. Atashbaste M., Mortaz E., Mahdavi S. A. et al. Expression levels of plasma exosomal miR-124, miR-125b, miR-133b, miR-130a and miR-125b-1-3p in severe asthma patients and normal individuals with emphasis on inflammatory factors // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021. Vol. 17. P. 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00556-z>.
62. Ruan J., Yi X. Genomic structural equation modeling elucidates the shared genetic architecture of allergic disorders // *J Transl Med.* 2025. Vol. 23. P. 445. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06465-8>.
63. Kyyaly M. A., Vorobeva E. V., Kothalawala D. M. et al. MicroRNAs-a promising tool for asthma diagnosis and severity assessment: A systematic review // *J. Pers. Med.* 2022. Vol. 12. P. 543. <https://doi.org/10.3390/jpm12040543>.
64. Zhao M., Juanjuan L., Weijia F. et al. Expression Levels of MicroRNA-125b in Serum Exosomes of Patients with Asthma of Different Severity and its Diagnostic Significance // *Curr. Drug Metab.* 2019. Vol. 20. P. 781–784. <https://doi.org/10.2174/1389200220666191021100001>.

References

1. Bush A. Pathophysiological Mechanisms of Asthma. *Front. Pediatr.* 2019;7:68. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00068>.
2. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–22. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3572/v2/review1>.
3. Chuchalin A. G., Khaltayev N., Antonov N. S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014;9(1):963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
4. Rogliani P., Sforza M., Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020;26:47–55. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640>.
5. Tay T. R., Hew M. Comorbid “treatable traits” in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. *Allergy.* 2017;73:1369–1382. <https://doi.org/10.1111/all.13370>.
6. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal.* 2018;33(39):3021–3104. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002017>.
7. Yaacoub S., Boudaka A., AlKhatib A. et al. The pharmacogenetics of hypertension: a focus on microRNA. *Mol Cell Biochem.* 2024;479(12):3255–3271. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-04947-9>.

8. Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G. et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med.* 2012;106:249–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.021>.
9. Zhao R., Xu R., Yuan J. et al. Asthma risk: the inseparable synergy of obesity and metabolism. *BMC Pulm Med.* 2025;25:409. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03878-5>.
10. Chen Y., Dales R., Krewski D., Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994–1995. *Am J Epidemiol.* 1999;150(3):255–62. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009996>.
11. Çolak Y., Afzal S., Nordestgaard B. G., Lange P. Characteristics and prognosis of never-smokers and smokers with asthma in the Copenhagen General Population Study. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:172–81. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0302oc>.
12. Braido F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: the International Cross-sectional and Longitudinal Assessment on Asthma Control (LIAISON) study. *Respir Res.* 2016;17:51. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0374-z>.
13. James A. L., Palmer L. J., Kicic E. et al. Decline in lung function in the Busselton health study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:109–114. <https://doi.org/10.1164/rccm.200402-230oc>.
14. Takahashi K., Pavlidis S., Ng Kee Kwong F. et al. Sputum proteomics and airway cell transcripts of current and ex-smokers with severe asthma in U-BIOPRED: an exploratory analysis. *Eur Respir J.* 2018;51:1702173. <https://doi.org/10.1183/13993003.02173-2017>.
15. Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:1033. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051033>.
16. Klein D. K., Silberbrandt A., Frössing L. et al. Impact of former smoking exposure on airway eosinophilic activation and autoimmunity in patients with severe asthma. *Eur Respir J.* 2022;60:2102446. <https://doi.org/10.1183/13993003.02446-2021>.
17. Wu D., Lai T., Yuan Y. et al. Elevated expression of placental growth factor is associated with airway-wall vascular remodelling and thickening in smokers with asthma. *Sci Rep.* 2017;7:43017. <https://doi.org/10.1038/srep43017>.
18. Boulet L.-P., Lemiere C., Archambault F. et al. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest.* 2006;129:661–8. [https://doi.org/10.1016/s8756-3452\(08\)70298-6](https://doi.org/10.1016/s8756-3452(08)70298-6).
19. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax.* 1996;51:267–271. <https://doi.org/10.1136/thx.51.3.267>.
20. Madani A., Alack K., Richter M. J., Krüger K. Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. *J Inflamm Res.* 2018;11:155–167. <https://doi.org/10.2147/jir.s141149>.
21. Middlekauff H. R., Park J., Agrawal H., Gornbein J. A. Abnormal sympathetic nerve activity in women exposed to cigarette smoke: a potential mechanism to explain increased cardiac risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305:H1560–H1567. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00502.2013>.
22. Rahman S. M., Ji X., Zimmerman L. J. et al. The airway epithelium undergoes metabolic reprogramming in individuals at high risk for lung cancer. *JCI Insight.* 2016;1:e88814. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.88814>.
23. Freed J. K., Beyer A. M., LoGiudice J. A. et al. Ceramide changes the mediator of flow-induced vasodilation from nitric oxide to hydrogen peroxide in the human microcirculation. *Circ Res.* 2014;115:525–532. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.303881>.
24. Dikalova A. E., Itani H. A., Nazarewicz R. R. et al. Sirt3 impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension. *Circ Res.* 2017;121:564–574. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310933>.
25. Dimitriadis K., Narkiewicz K., Leontsinis I. et al. Acute Effects of Electronic and Tobacco Cigarette Smoking on Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure in Humans. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3237. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063237>.
26. Osei A. D., Mirbolouk M., Orimoloye O. A. et al. The association between e-cigarette use and asthma among never combustible cigarette smokers: Behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) 2016 & 2017. *BMC Pulm Med.* 2019;19:180. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0950-3>.
27. Traboulsi H., Cherian M., Abou Rjeili M. et al. Inhalation Toxicology of Vaping Products and Implications for Pulmonary Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:3495. <https://doi.org/10.3390/ijms21103495>.
28. Hickman E., Jaspers I. Current E-Cigarette Research in the Context of Asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020;20(10):62. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00952-2>.
29. St Claire S., Gouda H., Schotte K. et al. Lung health, tobacco, and related products: Gaps, challenges, new threats, and suggested research. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2020;318:L1004–L1007. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00101.2020>.
30. Casey A. M., Muise E. D., Crotty Alexander L. E. Vaping and e-cigarette use. Mysterious lung manifestations and an epidemic. *Curr. Opin. Immunol.* 2020;66:143–150. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.003>.
31. Galderisi A., Ferraro V. A., Caserotti M. et al. Protecting youth from the vaping epidemic. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020;31:66–68. <https://doi.org/10.1111/pai.13348/v2/response1>.
32. Hernandez M. L., Burbank A. J., Alexis N. E. et al. Electronic Cigarettes and Their Impact on Allergic Respiratory Diseases: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposures and Respiratory Health Committee. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021;9:1142–1151. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.065>.
33. Beuther D. A., Sutherland E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:661–6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1717oc>.
34. Uysal K. T., Wiesbrock S. M., Marino M. W., Hotamisligil G. S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 1997;389:610–614. <https://doi.org/10.1038/39335>.
35. Ventre J., Doeber T., Wu M. et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes.* 1997;46:1526–1531. <https://doi.org/10.2337/diabetes.46.9.1526>.
36. Nara N., Nakayama Y., Okamoto S. et al. Disruption of CXC motif chemokine ligand-14 in mice ameliorates obesity-induced insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 2007;282:30794–30803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700412200>.
37. Huber J., Kiefer F. W., Zeyda M. et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:3215–3221. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2630>.
38. Duffaut C., Zakaroff-Girard A., Bourlier V. et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipocytokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29:1608–1614. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192583>.
39. Stefanovic-Racic M., Yang X., Turner M. S. et al. Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in CD11c+ cells in adipose tissue and liver. *Diabetes.* 2012;61:2330–2339. <https://doi.org/10.2337/db11-1523>.
40. Bertola A., Ciucci T., Rousseau D. et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes.* 2012;61:2238–2247. <https://doi.org/10.2337/db11-1274>.
41. Liu J., Divoux A., Sun J. et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat. Med.* 2009;15:940–945. <https://doi.org/10.1038/nm.1994>.

42. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009;15:914–920. <https://doi.org/10.1038/nm.1964>.
43. Sideleva O., Suratt B. T., Black K. E. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(Iss. 7):598–605. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0573oc>.
44. Eising J. B., Uiterwaal C. S., Evelein A. M. et al. Relationship between leptin and lung function in young healthy children. *Eur Respir J.* 2014;43:1189–92. <https://doi.org/10.1183/09031936.00149613>.
45. Kattan M., Kumar R., Bloomberg G. R. et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):584–92. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.053>.
46. Sood A., Shore S. A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. *J Allergy (Cairo).* 2013;2013:785835. <https://doi.org/10.1155/2013/785835>.
47. Huang F., Del-Rio-Navarro B. E., Torres-Alcantara S. et al. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J Asthma.* 2017;54:153–61. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1200611>.
48. Wang Y., Wang Q. J. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med.* 2004;164:2126–2134. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.19.2126>.
49. Lohmeier T. E., Iliescu R. The sympathetic nervous system in obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(4):409–16. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0356-1>.
50. Virdis A. Endothelial dysfunction in obesity: role of inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23:83–85. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0133-8>.
51. Peng Y., Croce C. M. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2016;1:15004. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2015.4>.
52. Zhang Z., Zhuang L., Lin C.-P. Roles of MicroRNAs in Establishing and Modulating Stem Cell Potential. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3643. <https://doi.org/10.3390/ijms20153643>.
53. Vidigal J. A., Ventura A. The biological functions of miRNAs: Lessons from in vivo studies. *Trends Cell Biol.* 2015;25:137–147. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.11.004>.
54. Vorobeve E. V., Kyaly M. A., Sonos C. L. et al. Circulating microRNAs as Potential Diagnostic Tools for Asthma and for Indicating Severe Asthma Risk. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26:6676. <https://doi.org/10.3390/ijms26146676>.
55. Zolotareva O., Saik O. V., Königs C. et al. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. *Sci Rep.* 2019;9(1):16302. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52762-w>. PMID: 31705029; PMCID: PMC6841742.
56. Li X., Wei Y., Wang Z. MicroRNA-21 and hypertension. *Hypertens Res.* 2018;41:649–661. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0071-z>.
57. Ashikha Shirin Usman P. P., Ameiya K. P., Sekar D. Revolutionary advances in hypertension detection: Gold nanoparticle-enhanced miRNA-based electrochemical biosensors and emerging nanotechnologies. *Human Gene.* 2025;44:201401. <https://doi.org/10.1016/j.humgen.2025.201401>.
58. Ozkan G., Ulusoy S., Geyik E., Erdem Y. Down-regulation of miRNA 145 and up-regulation of miRNA 4516 may be associated with primary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21:1724–1731. <https://doi.org/10.1111/jch.13704>.
59. Adamcova M., Kawano I., Simko F. The impact of microRNAs in renin-angiotensin-system-induced cardiac remodeling. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4762. <https://doi.org/10.3390/ijms22094762>.
60. Holtzman J., Lee H. Emerging role of extracellular vesicles in the respiratory system. *Exp. Mol. Med.* 2020;52:887–895. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0450-9>.
61. Atashbaste M., Mortaz E., Mahdavi S. A. et al. Expression levels of plasma exosomal miR-124, miR-125b, miR-133b, miR-130a and miR-125b-1-3p in severe asthma patients and normal individuals with emphasis on inflammatory factors. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021;17:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00556-z>.
62. Ruan J., Yi X. Genomic structural equation modeling elucidates the shared genetic architecture of allergic disorders. *J Transl Med.* 2025;23:445. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06465-8>.
63. Kyaly M. A., Vorobeve E. V., Kothalawala D. M. et al. MicroRNAs-a promising tool for asthma diagnosis and severity assessment: A systematic review. *J. Pers. Med.* 2022;12:543. <https://doi.org/10.3390/jpm12040543>.
64. Zhao M., Juanjuan L., Weijia F. et al. Expression Levels of MicroRNA-125b in Serum Exosomes of Patients with Asthma of Different Severity and its Diagnostic Significance. *Curr. Drug Metab.* 2019;20:781–784. <https://doi.org/10.2174/1389200220666191021100001>.

Информация об авторах

Иванова Валерия Николаевна, аспирант кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), lerka2931@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0380-1823>; **Антонов Владимир Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ant-vn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; **Галина Львовна Игнатова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), igln@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>.

Information about authors

Valerya N. Ivanova, resident of the Department of Therapy at the Institute of Additional Professional Education, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia), lerka2931@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0380-1823>; **Vladimir N. Antonov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy at the Institute of Additional Professional Education, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia), ant-vn@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; **Galina L. Ignatova**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy at the Institute of Additional Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia), igln@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>.



Обзорная статья
УДК 616.248-002-07-08.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-19-30>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Г. Р. СЕРГЕЕВА

Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 08.11.2025; одобрена после рецензирования 14.01.2026; принята к публикации 02.02.2026

Резюме

В статье обсуждаются современные представления о диагностике и лечении обострений бронхиальной астмы, имеющих высокое социально-экономическое значение. Рассматриваются принципы и подходы к терапии обострений астмы в зависимости от степени их тяжести в соответствии с актуальными национальными и международными рекомендациями.

Ключевые слова: бронхиальная астма, обострения, диагностика, лечение

Для цитирования: Сергеева Г. Р. Диагностика и лечение обострений бронхиальной астмы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(4):19–30. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-19-30>.

*** Автор для переписки:** Галина Раисовна Сергеева, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. E-mail: Galina.Sergeeva@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>.

Review article

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATIONS

GALINA R. SERGEEVA

North-Western Medical University named after
I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article was submitted 08.11.2025; approved after reviewing 14.01.2026;; accepted for publication 02.02.2026

Summary

Review is focused on modern approaches to diagnosis and treatment of asthma exacerbations as events of high socio-economic importance. Principles of management of patients with asthma exacerbations of different severity based on actual international and national recommendations are discussed.

Keywords: asthma, exacerbations, diagnostics, treatment

For citation: Sergeeva G. R. Diagnosis and treatment of bronchial asthma exacerbations. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(4):19–30. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-19-30>

*** Corresponding author:** Galina R. Sergeeva, North-Western Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia. E-mail: Galina.Sergeeva@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых частых хронических неинфекционных заболеваний, которым страдают люди любого возраста и пола. Обострения БА могут быть причиной летального исхода, существенно снижают качество жизни пациентов и имеют более высокую стоимость лечения по сравнению со стабильным течением астмы.

Современные представления о ведении пациентов с обострениями астмы отражены в российских клинических рекомендациях и глобальной инициативе по БА (GINA) [1, 2].

Несмотря на достигнутые в последнее время несомненные успехи в лечении астмы, значительная часть пациентов переносит обострения. При этом благодаря улучшению стратегий ведения и разработке эффективных методов терапии развитие жизнеугрожающих обострений БА уменьшилось. В приемных отделениях стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех обращений, причем 20–30% больных нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и около 4% пациентов — в ОРИТ [3]. В настоящей статье обсуждается диагностика и лечение обострений БА.

Обострение бронхиальной астмы – это остро или подостро развивающееся ухудшение симптомов болезни (эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке), сопровождающееся снижением функциональных показателей (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) или пиковая скорость выдоха (ПСВ)) и требующее изменения обычного режима терапии [1]. Обострение всегда сопровождается изменением состояния пациента относительно предыдущего состояния. Тяжелое обострение БА требует неотложных действий со стороны пациента и врача, чтобы предотвратить тяжелый исход (госпитализацию или смерть от БА). Умеренные (среднетяжелые) обострения БА являются событиями, которые выходят за пределы обычной вариабельности симптомов для пациента, причиняют ему беспокойство и могут потребовать изменения терапии [2].

Обострения могут развиваться как у пациентов с ранее установленным диагнозом, так и быть первым проявлением БА [2]. Скорость развития обострения БА может варьировать от нескольких минут или часов до 10–14 дней (обычно 5 дней), так же, как и время разрешения обострения может занимать от 5 до 14 дней [1]. Врач любой специальности должен уметь оказать помощь пациенту с обострением БА, особенно в случае молниеносного развития симптомов при воздействии аллергенов или лекарственных препаратов.

Пациенты с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У больных с легкой интермиттирующей БА могут развиваться тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальными показателями функции легких. Одним из наиболее ранних признаков обострения служит повышение потребности в КДБА. При развитии обострения БА показатели снижения легочной функции (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) или пиковая скорость выдоха (ПСВ)) относительно предыдущих или должных значений могут иметь большее значение, чем симптомы [2].

Больные с высоким риском смерти от БА требуют повышенного внимания; они должны знать о необходимости обращения за медицинской помощью в самом начале обострения, а факторы риска летального исхода должны быть незамедлительно отражены в медицинской документации.

Факторы риска фатальной и близкой к фатальной БА [2, 4]:

- наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА, требовавшего интубации и ИВЛ;
- госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года;
- недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приема СГКС;

- отсутствие приема ИГКС;
- избыточное использование КДБА, особенно применение более 1 баллончика сальбутамола (или эквивалентного препарата) в течение месяца;
- низкая приверженность к лечению ИГКС и/или письменному плану действий при БА (или отсутствие такого плана);
- наличие психического заболевания или психосоциальных проблем;
- наличие пищевой аллергии у пациента с БА;
- наличие сахарного диабета, аритмий и развитие пневмонии были независимыми факторами риска летального исхода у пациентов, госпитализированных по поводу обострения БА.
- наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинума;
- социоэкономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов);
- снижение перцепции (восприятия) одышки.

Причины обострений бронхиальной астмы

Обострения БА, как правило, развиваются в результате действия внешнего агента (вирусы, пыльца или поллютанты) и/или низкой приверженности к лечению ИГКС. Основные триггеры воспаления дыхательных путей или острого бронхоспазма [2]:

- вирусные инфекции дыхательных путей (ринови и аденовирусы, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный, коронавирус и др.);
- воздействие аллергенов (например, пыльцы или спор грибов);
- пищевые продукты;
- поллютанты;
- физическая нагрузка;
- метеорологические факторы, включая сезонные колебания и/или возвращение в школу осенью;
- лекарственные препараты (в том числе нестероидные противовоспалительные препараты);
- эмоциональные реакции;
- низкая приверженность терапии ИГКС;
- сопутствующие заболевания и состояния (например, риносинусит с полипами или без таковых, гастроэзофагеальный рефлюкс, беременность).

Факторы риска возникновения обострений БА [2]:

- неконтролируемое течение БА;
- отсутствие назначения ИГКС, плохая приверженность терапии;
- чрезмерное использование КДБА (более 3 ингаляторов в год);
- низкий ОФВ₁ (особенно <60% должного);
- значительные психологические или социально-экономические проблемы;

- курение, воздействие аллергена у сенсibilизированного пациента;
- сопутствующие заболевания (риносинусит, ГЭРБ, подтвержденная пищевая аллергия, ожирение);
- эозинофилия мокроты или крови;
- беременность;
- эпизоды интубации или интенсивной терапии из-за обострения БА в анамнезе;
- 1 тяжелое обострение БА и более за последний год.

В ряде случаев астма дебютирует с обострения, что представляет собой очень серьезную проблему как для пациента, так и для врача. Подобная ситуация наиболее вероятна при аллергическом фенотипе БА, например, при так называемой грозовой астме. При грозе вследствие повышенной влажности и сильного ветра пыльца растений расщепляется на очень мелкие частицы, которые во время вдоха не задерживаются в носовой полости, проникают в легкие и провоцируют приступ БА [5]. Имеется прямая корреляционная связь между уровнем IgE и риском развития БА. У умерших от тяжелого астматического приступа больных плотность рецепторов к IgE в подслизистом слое бронхов была значимо больше, чем у умерших от других причин [6]. Согласно данным международного исследования ENFUMOSA, сенсibilизация к различным ингаляционным аллергенам была выявлена более чем у 62% пациентов с БА, близкой к фатальной [7].

ДИАГНОСТИКА ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Клиническая оценка больного с обострением БА, нарастающей одышкой и ухудшением газообмена должна быть проведена очень быстро и тщательно. Она должна включать анамнез заболевания, определение его тяжести, потенциальные провоцирующие факторы, оценку осложнений и ответ на проводимое лечение. От степени тяжести обострения зависит объем терапии. Во время лечения следует регулярно оценивать критерии тяжести обострения, в частности ПСВ, частоту сердечных сокращений и дыхания, показатели пульсоксиметрии.

При сборе анамнеза требуется уточнить:

- время начала и причину (триггер) имеющегося обострения;
- степень тяжести симптомов БА, включая любые симптомы, ограничивающие физическую активность или нарушающие сон;
- наличие симптомов анафилаксии;
- наличие факторов риска летального исхода, связанного с БА;
- все используемые в настоящее время препараты «скорой помощи» и все средства базисной терапии (включая дозы и системы доставки);

- фактическую приверженность пациента проводимой терапии;
- любые недавние изменения доз и замены устройств доставки препаратов;
- ответ пациента на проводимое лечение.

Физикальное обследование — наиболее важный шаг оценки больного с обострением БА, при котором необходимо оценить следующее.

- Признаки степени тяжести обострения и жизненно важные функции (уровень сознания, температура тела, частота пульса и дыхательных движений, артериальное давление, способность говорить полными предложениями, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, свистящие хрипы).
- Наличиеотягающих факторов (например, анафилаксии, пневмоторакса).
- Признаки других заболеваний, которые могут быть причиной острой дыхательной недостаточности (ОДН) (например, сердечная недостаточность, вдыхание инородного тела, эмболия легочной артерии).

Классические признаки тяжести обострений БА — положение ортопноэ, невозможность говорить из-за одышки, а лишь произносить отдельные фразы или слова, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры шеи, втяжение над- и подключичных промежутков. Интенсивность сухих свистящих хрипов не является индикатором тяжести обострения. При очень тяжелом обострении возможно развитие аускультативного феномена «немое легкое», появление брадипноэ.

Объективные измерения и инструментальные исследования

- Пульсоксиметрия. Сатурация <90% у детей и взрослых указывает на необходимость интенсивной терапии.

- ПСВ у пациентов в возрасте старше 5 лет дает ценную объективную информацию о тяжести обострения БА. При тяжелом обострении ПСВ снижается ≤50% лучших значений больного, а при <33% говорят о жизнеугрожающей БА.

- Определения газового состава артериальной крови обычно не требуется. Его следует выполнять у пациентов с ПСВ или ОФВ1 <50% должного значения, при снижении сатурации или при отсутствии ответа на начальную терапию, при ухудшении состояния. Утомляемость и сонливость пациента указывают на развивающуюся гиперкапнию. Парциальное давление кислорода <60 мм рт. ст. и нормальное или повышенное парциальное давление углекислого газа (>45 мм рт. ст.) свидетельствуют о развившейся острой дыхательной недостаточности (ОДН) и требуют срочного перевода пациента в ОРИТ.

- Выполнения рентгенограммы грудной клетки обычно не требуется. У взрослых пациентов ее следует выполнить при подозрении на осложне-

ния или альтернативный кардиопульмональный диагноз, либо у не отвечающих на проводимое лечение пациентов. У детей рутинное выполнение рентгенограммы также не показано, если нет признаков пневмоторакса, паренхиматозного заболевания легких или подозрения на ингалированное инородное тело.

Нетяжелые обострения со снижением ПСВ на 25–50%, ночными пробуждениями из-за симптомов БА и повышением потребности в КДБА в

большинстве случаев можно лечить амбулаторно. Тяжелые, жизнеугрожающие и околофатальные обострения требуют лечения в стационаре. В табл. 1 показано, что при крайне тяжелом обострении различают жизнеугрожающую БА с развитием гипоксемической ОДН, а близкая к фатальной БА характеризуется гиперкапнической ОДН. Пациенты с жизнеугрожающим обострением астмы имеют угрозу остановки дыхания и должны наблюдаться в отделении ОРИТ.

Таблица 1
Критерии тяжести обострений бронхиальной астмы [1]
Table 1
Criteria of asthma exacerbation severity [1]

Степень тяжести БА	Критерии
Умеренно тяжелое обострение	Один из следующих критериев: усиление симптомов; ПСВ ~50–75% лучшего или расчетного результата; повышение частоты использования препаратов скорой помощи ≥50% или дополнительное их применение в форме небулайзера; ночные пробуждения, обусловленные симптомами БА и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое обострение	Один из следующих критериев: ПСВ ~33–50% от лучших значений; частота дыхания ≥25 в мин; пульс ≥110 в мин; невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающая	Один из следующих критериев: ПСВ <33% лучших значений; сатурация <92%; парциальное давление кислорода <60 мм рт. ст.; нормокапния (парциальное давление углекислого газа 35–45 мм рт. ст.); «немое» легкое; цианоз; слабые дыхательные усилия; брадикардия; артериальная гипотензия; утомление; оглушение; кома
Близкая к фатальной	Гиперкапния (парциальное давление углекислого газа >45 мм рт. ст.) и/или потребность в проведении механической вентиляции легких

Примечание: БА – бронхиальная астма, ПСВ – пиковая скорость выдоха. Источник: Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. С. 18–19. [1]

Источник: Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. С. 18–19. [1]

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Начальная терапия обострений БА включает многократное использование КДБА, раннее применение СГКС и контролирующую кислородотерапию.

Действия пациента с бронхиальной астмой, имеющего письменный план, при развитии обострения

В идеале все пациенты с БА должны быть обучены навыкам самоконтроля (оценка симптомов и функции легких с помощью пикфлоуметра), а также иметь письменный план действий при ухудшении симптомов, который должен регулярно оцениваться и корректироваться лечащим врачом. Письменный (напечатанный, или написанный от руки, или в виде пиктограмм) план призван помочь пациенту своевременно распознать ухудшение и правильно отреагировать на обострение заболевания. Такой план должен содержать конкретные инструкции, в какой ситуации и как следует изменять дозы контролирующих и скоромошущих препаратов, когда и как применять СГКС и когда следует безотлагательно обратиться за медицинской помощью.

Ингаляционные препараты скорой помощи

Для пациентов с легкой БА (ступень 1 и 2 терапии), которым ранее был назначен прием низких доз ИГКС/формотерол, повышение числа ингаляций препарата, исходя из потребности, на 2/3 снижает риск тяжелых обострений с потребностью в СГКС по сравнению с использованием только КДБА [8]. Максимально допустимая доза препарата, содержащего ИГКС/формотерол, составляет 48 мкг формотерола для комбинации беклометазон + формотерол (доставленная доза 36 мкг) и 72 мкг формотерола для комбинации будесонид + формотерол (доставленная доза 54 мкг).

Пациентам с БА, которые в качестве скоромошущей терапии получают ИГКС/КДБА «по потребности» дополнительно к поддерживающей ИГКС-содержащей терапии, предлагается использовать по 2 ингаляции будесонид + сальбутамол по 100/100 мкг, максимально до 6 ингаляций/сут. По мнению A. Rapi et al. (2022), для больных БА на 3–5 ступени терапии такой подход снижает риск тяжелых обострений на 26% по сравнению с использованием только КДБА [9].

Использование только КДБА «по потребности» менее эффективно в плане предотвращения развития тяжелых обострений, чем комбинация ИГКС/формотерол [9]. Потребность в повторных ингаляциях КДБА более 1–2 дней свидетельствует о необходимости пересмотра и, возможно, коррекции дозы контролирующих препаратов.

ИГКС и ИГКС/ДДБА контролирующие препараты. Более высокие дозы ИГКС могут помочь предотвратить ухудшение заболевания и развитие тяжелого обострения БА [10, 11]. В условиях первичного звена здравоохранения взрослые пациенты, которые увеличили дозу ИГКС в 4 раза [до 2000 мкг/сут беклометазона (Беклометазона дипропионата*)] после выявленного снижения ПСВ, намного реже в последующем нуждались в назначении СГКС. Высокие дозы ИГКС в течение 7–14 дней у взрослых пациентов с острым ухудшением БА по эффективности эквивалентны короткому курсу СГКС (уровень доказательности А) [11]. Для больных, которые применяют фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА, дозу ИГКС можно увеличить при использовании дополнительного ИГКС-содержащего ингалятора (уровень доказательности D) [11, 12].

СГКС. Для большинства пациентов письменный план действий при БА должен содержать инструкцию, когда и как применять СГКС. Как правило, рекомендуют короткий курс СГКС: например, преднизолон внутрь по 40–50 мг в течение 5–7 дней (уровень доказательности В) [11] для пациентов, которые:

- в течение 2–3 дней не отвечают на увеличение дозы контролирующих и скоромошущих препаратов;
- отмечают быстрое ухудшение симптомов или снижение ПСВ или ОФВ1 менее 60% лучшего или должного значения;
- имели в анамнезе внезапные тяжелые обострения.

Важно предупредить пациентов о возможных побочных эффектах, включая нарушения сна, повышение аппетита, изменения настроения [13]. Если пациент начал применять СГКС, ему следует связаться со своим лечащим врачом (уровень доказательности D). Требуется незамедлительно обратиться к врачу или за неотложной помощью, если, несмотря на выполненные согласно письменному плану действия, БА продолжает ухудшаться.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Целью лечения является как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов. Основные мероприятия: повторные ингаляции бронхолитиков быстрого действия, раннее применение СГКС, кислородотерапия.

Нетяжелые обострения, для которых характерны повышенная потребность в КДБА, ночные пробуждения из-за БА и снижение ПСВ на 25–50%, как правило, можно лечить амбулаторно [2]. Если пациент отвечает на увеличение дозы бронхолитика уже после первых нескольких ингаляций, необходимость госпитализации для более интенсивной терапии отсутствует. Однако дальнейшее лечение под наблюдением врача первичного звена может включать применение СГКС. Следует провести обучение пациента и пересмотреть поддерживающую терапию.

При легком и среднетяжелом обострении оптимальным и наиболее экономичным методом быстрого устранения бронхиальной обструкции служит многократное применение **ингаляционных КДБА** до 4–10 ингаляций, обычно 2–4 ингаляции через ДАИ каждые 20 мин в течение 1-го часа (уровень доказательности А) [2]. После 1-го часа необходимая доза β_2 -агонистов будет зависеть от степени тяжести обострения. Легкие обострения купируются 4–10-ю дозами β_2 -агонистов с помощью ДАИ каждые 3–4 часа; обострения средней тяжести потребуют 6–10 доз каждые 1–2 часа или чаще.

Доставка КДБА через ДАИ со спейсером по степени влияния на функцию легких сопоставима с доставкой через небулайзер [14] (уровень доказательности А), но больных с тяжелыми обострениями БА в эти исследования не включали. Если пациент может пользоваться ДАИ со спейсером, такой способ доставки препаратов считают оптимальным с позиций стоимость–эффективность. При хорошем ответе на первоначальное лечение, то есть если достигнутый эффект (например, ПСВ >60–80% лучшего или должного значения) сохраняется в течение 3–4 часов, потребности в последующем введении КДБА нет. В отделениях неотложной помощи эффективность и безопасность формотерола и комбинации будесонид + формотерол при ведении пациентов с острой БА не отличалась от салбутамола [2]. Дозы препаратов подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента, и в случае отсутствия ответа или наличия сомнений в ответе на лечение необходимо направить пациента в учреждение, где может быть проведена интенсивная терапия.

Пациентов с тяжелым обострением следует немедленно направлять на прием к лечащему врачу или в ближайший стационар, в котором оказывают помощь пациентам с острой БА. Очень важно оценивать ответ на терапию в динамике (в том числе мониторинг ПСВ) [2].

Кислородотерапию (если она доступна) следует регулировать согласно показателям

пульсоксиметрии и поддерживать сатурацию в пределах 93–95% (для детей в возрасте 6–11 лет — 94–98%). При этом следует избегать повышения сатурации более 96% для взрослых [15].

СГКС следует использовать при лечении всех обострений (кроме самых легких), если [2]:

- начальная терапия ингаляционными β_2 -агонистами не обеспечила длительного улучшения;
- обострение развилось у пациента, уже получающего СГКС внутрь;
- предшествующие обострения требовали назначения СГКС внутрь.

СГКС для приема внутрь не уступают по эффективности внутривенным и являются предпочтительными средствами. Адекватными дозами СГКС считают 40–50 мг/сут преднизолона (или его эквивалента) 1 раз/сут. Достаточная длительность терапии СГКС составляет 5–7 дней [2]. Нет необходимости в постепенном снижении дозы СГКС в течение нескольких дней.

Если пациент получает **контролирующие препараты**, ему следует увеличить их дозу на последующие 2–4 недели. Если пациент не получает ИГКС-содержащей терапии, ему требуется назначить эти препараты.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Тяжелые обострения БА относят к опасным для жизни экстренным ситуациям, лечение которых должны проводить в стационарах с возможностью перевода пациентов в ОРИТ.

Показания к обязательной госпитализации

- Наличие любого из признаков тяжелого обострения, жизнеугрожающей или близкой к фатальной БА (табл. 1).
- Любой признак тяжелого обострения БА, сохраняющийся после первоначального лечения.
- Пациенты, у которых через 1 час после первоначального лечения ПСВ составляет менее 60% лучшего или расчетного результата; имеющие ПСВ более 75% могут быть отпущены, если нет других причин для госпитализации [2].

Для обеспечения быстрого улучшения состояния пациента нижеперечисленные мероприятия должны осуществляться одновременно (рис. 1).

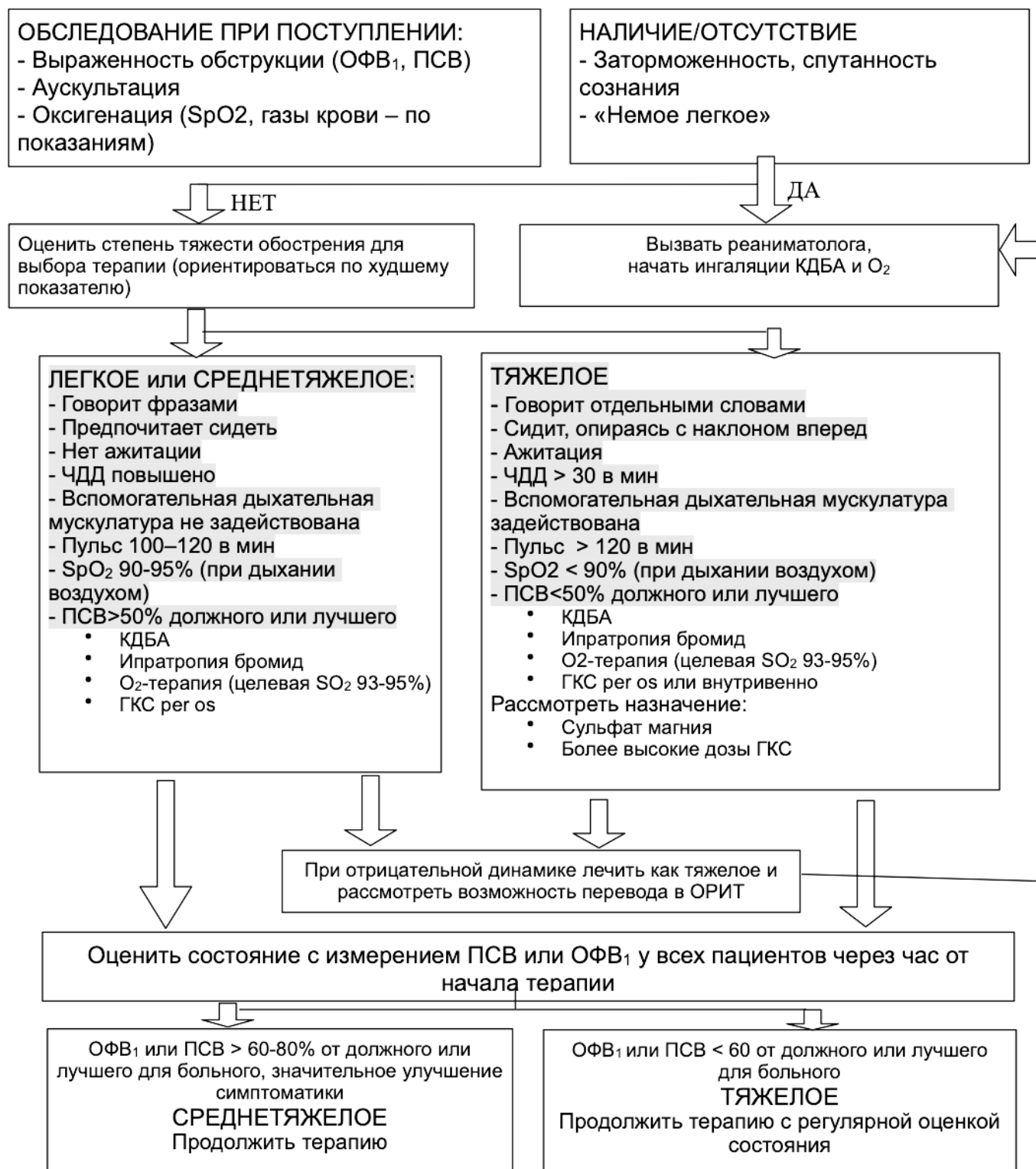


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с обострением бронхиальной астмы на госпитальном этапе [1, 2]

Fig. 1. Management of asthma exacerbations in the hospital [1, 2]

Примечания: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; O₂ – кислород; КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; ГКС – глюкокортикостероиды; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ЧДД – число дыхательных движений

Источники: Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. С. 175 [1].

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. Updated 2025. P. 172 [2].

Цель кислородотерапии при обострении БА – поддержание сатурации в пределах 93–95%, для детей 6–11 лет – 94–98% [2]. Для коррекции гипоксемии предпочтительно титровать подачу кислорода под контролем показателей пульсоксиметрии; при этом невозможность достичь парциального напряжения кислорода в артериальной крови выше 60 мм рт. ст. может свидетельствовать о наличии истинного шунта и предполагает другие причины (ателектаз доли или всего легкого из-за полной закупорки бронхов густой вязкой мокротой; пневмоторакс, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии).

В течение длительного времени считали, что у пациентов с обострением БА кислородотерапия не требует строгого контроля. Однако исследования показали, что при тяжелых обострениях БА контролируемая низкопоточная кислородотерапия с использованием пульсоксиметрии для поддержания сатурации 93–95% сопровождается лучшими исходами (более низкой смертностью), чем кислородотерапия высокими концентрациями (уровень доказательности В) [16, 17]. Важно увлажнение кислородной смеси, так как сухой воздух провоцирует развитие бронхоспазма [2]. Если пульсоксиметрия недоступна, это не может служить причиной отказа от кислородотерапии (уровень доказательности D). При стабилизации состояния пациента кислород следует отключать под контролем пульсоксиметрии.

Ингаляционные β_2 -агонисты – наиболее эффективные препараты лечения обострения БА вследствие скорости и выраженности их бронхорасширяющего эффекта. Самый доступный и эффективный способ доставки – использование ДАИ со спейсером (уровень А), но эти рекомендации менее надежны для тяжелых обострений. Систематические обзоры относительно преимуществ прерывистого или постоянного (с помощью небулайзера) введения КДБА при обострении БА дают противоречивые результаты. Следует отметить, что использование небулайзеров вызывает диссеминацию аэрозоля и потенциально может способствовать распространению респираторных вирусных инфекций [18]. В настоящее время в качестве бронхолитика при обострениях БА обычно применяют сальбутамол. При использовании небулайзера используют однократные дозы сальбутамола 2,5 мг на 1 ингаляцию. При тяжелом обострении БА часто используют следующую схему: в 1-й час терапии проводят 3 ингаляции по 2,5 мг каждые 20 мин, затем ингаляции проводят каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно его назначение каждые 4–5 часов [3]. Однократная доза сальбутамола при использовании ДАИ со спейсером обычно составляет 400 мг, кратность введения, как и при использовании небулайзера.

Сходную с сальбутамолом эффективность и безопасность продемонстрировал формотерол и будесонид + формотерол. Рутинное внутривенное применение β_2 -агонистов при тяжелых обострениях БА не показано (уровень доказательности А) [19].

Внутримышечное введение эпинефрина показано в дополнение к стандартной терапии, если обострение БА ассоциировано с анафилаксией или ангиоотеком; в других ситуациях его использование не показано [2].

Системные глюкокортикоиды (СГКС) в отделениях неотложной помощи должны применяться практически у всех больных с обострениями БА, включая взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет (уровень А) в течение 1-го часа наблюдения и лечения пациента с обострением БА [20]. Обязательно следует применить СГКС, если:

- начальная терапия ингаляционными β_2 -агонистами не обеспечила длительного улучшения;
- обострение развилось у пациента, уже получающего СГКС внутрь;
- предшествующие обострения требовали назначения СГКС внутрь.

Внутривенный путь и прием СГКС внутрь одинаково эффективны при обострении БА. Прием внутрь предпочтителен как более быстрый, неинвазивный и недорогой. У больных, не способных принимать препараты per os (выраженная одышка, рвота или проведение неинвазивной вентиляции легких или ИВЛ), предпочтение отдают внутривенному введению СГКС [2]. Для достижения клинического улучшения при использовании СГКС обычно требуется 4 часа. Адекватной дозой СГКС считают преднизолон (или его эквивалент) 40–50 мг/сут 1 раз/сут в течение 5–7 дней, либо гидрокортизон по 200 мг/сут за несколько приемов [2], при этом нет необходимости в постепенном снижении дозы СГКС в течение нескольких дней [2].

Ингаляционные глюкокортикоиды

В отделении неотложной терапии применение ИГКС в течение 1-го часа пребывания снижало потребность в госпитализации только у ранее не использовавших СГКС пациентов (уровень А) [2]. При добавлении ИГКС к СГКС результаты противоречивы. ИГКС хорошо переносятся, но стоимость лечения ими выше, чем СГКС. Эффективность ИГКС, назначаемых при помощи ДАИ и спейсера или небулайзера, не уступает СГКС (уровень доказательности В) и даже может превосходить их по безопасности и скорости наступления эффекта (в течение 3 часов) [21]. При обострениях БА рекомендовано использование средней дозы суспензии будесонида 2 мг 2 раза/сут в течение 5–7 дней. В ряде случаев при тяжелом обострении могут потребоваться более высокие дозы будесонида – до 8–9 мг/сут [22, 23].

Оценка ответа на проводимую терапию. Следует многократно оценивать клиническое состояние пациента и сатурацию. Показатели легочной функции следует измерить через 1 час после начала лечения и, если состояние пациента ухудшается, несмотря на интенсивную бронхолитическую и глюкокортикоидную терапию, следует переместить его в ОРИТ.

Состояние пациента через час от начала лечения оказывается в плане дальнейшего прогноза более значимым, чем его исходное состояние [24].

Другие препараты

Использование *ипратропия бромид* совместно с КДБА у взрослых и детей со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями БА приводило к уменьшению потребности в госпитализациях (уровень доказательности А для взрослых, В – для детей и подростков) [25, 26] и более выраженному улучшению ПСВ и ОФВ1. При обострении БА рекомендовано использование ипратропия бромид с помощью небулайзера в дозе 500 мкг каждые 4–6 часов, возможно и более частое применение (каждые 2–4 часа) [2]. Безусловным показанием к назначению ипратропия бромид служит бронхоспазм, вызванный приемом β -адреноблокаторов [27].

Назначение *аминофиллина и теофиллина* при обострениях БА не рекомендуют. Дополнительное лечение аминофилином при тяжелых обострениях не улучшало исходы по сравнению с лечением только КДБА [2].

Магния сульфат не рекомендуют для рутинного использования при лечении обострений БА. Тем не менее, однократная внутривенная инфузия препарата в дозе 2 г в течение 20 мин уменьшала потребность в госпитализации у некоторых пациентов, рефрактерных к терапии β_2 -агонистами [28].

Гелиево-кислородная терапия. Гелиокс представляет собой смесь гелия (60–80%) и кислорода и имеет более низкую плотность по сравнению с воздухом или кислородом. Вдыхание гелиокса приводит к снижению сопротивления потоку в дыхательных путях, что снижает работу дыхания и уменьшает риск развития утомления дыхательной мускулатуры. Терапия гелиоксом у больных с тяжелым обострением БА приводит к снижению диспноэ, парадоксального пульса, гиперкапнии, повышению пикового инспираторного и экспираторного потока и уменьшению гиперинфляции легких [29]. Лечение гелиоксом можно рассматривать как метод, позволяющий «прикрыть» наиболее уязвимый период, в который еще в полной мере не проявились свойства медикаментозной терапии и у больных, не ответивших на стандартную терапию [1].

Антилейкотриеновые препараты. Данных о пользе применения антилейкотриеновых препаратов при обострении БА недостаточно [2].

Генно-инженерная биологическая терапия. Опубликованы результаты рандомизированного исследования препарата бенрализумаб для лечения эозинофильных обострений БА и хронической обструктивной болезни легких, показавшие лучшие исходы у больных по сравнению со стандартным лечением преднизолоном, что в перспективе предположительно может стать новым способом лечения [30].

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ).

В ряде проспективных исследований была показана возможность успешного применения НИВЛ у больных с обострением БА [31]. Во многих случаях получавшие НИВЛ пациенты не требовали экстренного проведения интубации трахеи и ИВЛ [31]. Наилучшими кандидатами для НИВЛ считают больных с обострением БА при наличии тяжелого диспноэ, гиперкапнии, клинических признаков повышенной работы дыхательной мускулатуры, но не имеющих признаков утомления и нарушения уровня сознания (оглушение или кома) [32].

ИВЛ. Проведение ИВЛ необходимо больным с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными. Абсолютные показания к ИВЛ при тяжелом обострении БА (астматическом статусе) [33]:

- остановка дыхания;
- нарушение сознания (сопор, кома);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление <70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений <50 мин⁻¹ или >160 мин⁻¹);
- общее утомление, «истощение» больного;
- утомление дыхательных мышц;
- рефрактерная гипоксемия (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови <60 мм рт. ст. при фракции кислорода во вдыхаемом воздухе $>60\%$).

Механическая вентиляция у таких пациентов часто требует контролируемой гиповентиляции, адекватной седации и иногда использования миорелаксантов, чтобы избежать динамической гиперинфляции, которая может привести к баро- или волютравме (перерастяжению легких) [34].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация служит одним из современных жизненноспасающих методов лечения. При ее проведении в ретроспективном наблюдательном исследовании было показано уменьшение смертности у рефрактерных к ИВЛ пациентов с БА. Требуются дальнейшие исследования, подтверждающие ее эффективность и безопасность у больных БА [35].

При лечении больных с обострением БА не рекомендованы:

- тиопентал натрия;
- введение больших объемов жидкости (может быть необходимо у детей);
- бронхоальвеолярный лаваж;
- кинезотерапия;
- муколитики;
- антибиотики (показаны только в случаях бактериальной инфекции);
- плазмаферез;
- седативные препараты.

Критерии выписки пациентов из стационара. Пациентов с показателями функции легких

40–60% от должных значений можно выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях, и есть уверенность в выполнении ими врачебных рекомендаций [1].

Для этих больных рекомендовано [1]:

- начать или продолжить регулярную базисную терапию ИГКС, обсудить назначение ИГКС/формотерол в режиме единого ингалятора;
- провести короткий курс лечения СГКС;
- бронхолитики (низкие дозы ИГКС/формотерол, ИГКС/КДБА или КДБА) можно использовать «по потребности», которая определяется выраженностью симптомов;
- проверить, правильно ли пациент пользуется ингаляторами и пикфлоуметром для мониторингирования эффективности терапии в домашних условиях. Оценить приверженность назначенной терапии;
- установить вызвавшие обострение факторы и принять меры по избеганию их воздействия. Пересмотреть план действий, снабдить пациента письменным руководством;
- оценить применение противовоспалительной терапии во время обострения; установить, насколько быстро был увеличен объем терапии, до каких доз и почему не был начат прием СГКС внутрь;
- пациенту необходимо обратиться к врачу первичного звена или специалисту по лечению БА в течение 24 часов после выписки [33]. По данным проспективных исследований, наблюдение пациента специалистом приводит к лучшим результатам, чем наблюдение врачом первичного звена.

Рекомендации для врачей первичного звена (терапевтов, врачей общей практики) и **врачей-специалистов** (пульмонологов, аллергологов), которые наблюдают пациентов с БА [1].

- Убедиться, что обострение БА разрешилось и СГКС могут быть отменены.
- Оценить уровень контроля БА и факторы риска последующих обострений.
- Выявить причину перенесенного обострения.
- Оценить письменный план действий при БА или предоставить его пациенту.
- Назначить адекватную базисную терапию БА всем пациентам. Даже при легкой форме заболевания предпочтительно использование ИГКС/быстродействующий бронхолитик (формотерол или КДБА)-содержащей терапии в режиме «по потребности». Последующие ступени терапии требуют регулярного применения ИГКС с другими контролирующими препаратами. Регулярно контролировать правильную технику ингаляции.
- Специалисты по респираторным заболеваниям должны наблюдать пациентов, которые были госпитализированы с обострениями БА, как минимум в течение года.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Автор декларирует отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The author declares that he has no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3?ysclid=mv64zharq871520387 (дата обращения: 14.10.25).
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. Updated 2025. URL: www.ginasthma.org (accessed: 10.01.26).
3. Rodrigo G. J., Rodrigo C., Hall J. B. Acute asthma in adults: a review // *Chest*. 2004. Vol. 125, № 3. P. 1081–1102. <https://doi.org/10.1378/chest.125.3.1081>.
4. Alvarez G. G., Schulzer M., Jung D., Fitzgerald J. M. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma // *Can Respir J*. 2005. Vol. 12, № 5. P. 265–70. <https://doi.org/10.1155/2005/837645>.
5. Silver J. D., Sutherland M. F., Johnston F. H. et al. Seasonal asthma in Melbourne, Australia, and some observations on the occurrence of thunderstorm asthma and its predictability // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 4. P. e0194929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194929>.
6. Kinoshita H., Kubota A., Kasuda S. et al. An autopsy case of asthmatic death—usefulness of biochemical examination // *Vojnosanit Pregl*. 2008. Vol. 65, № 5. P. 404–6. <https://doi.org/10.2298/vsp0805404k>.
7. Romagnoli M., Caramori G., Braccioni F. et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort // *Clin Exp Allergy*. 2007. Vol. 37, № 4. P. 552–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02683.x>.
8. O'Byrne P. M., FitzGerald J. M., Bateman E. D. et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, № 20. P. 1865–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715274>.
9. Papi A., Chipps B. E., Beasley R. et al. Albuterol-Budesonide Fixed-Dose Combination Rescue Inhaler for Asthma // *N Engl J Med*. 2022. Vol. 386, № 22. P. 2071–2083. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203163>.
10. Bateman E. D., Reddel H. K., O'Byrne P. M. et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, № 20. P. 1877–1887. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715275>.
11. Reddel H. K., Barnes D. J., Exacerbation Advisory Panel. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations // *Eur Respir J*. 2006. Vol. 28, № 1. P. 182–99. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00105305>.
12. McKeever T., Mortimer K., Wilson A. et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, № 10. P. 902–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714257>.

13. Richards R. N. Side effects of short-term oral corticosteroids // *J Cutan Med Surg.* 2008. Vol. 12, № 2. P. 77–81. <https://doi.org/10.2310/7750.2008.07029>.
14. Cates C. J., Welsh E. J., Rowe B. H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. Vol. 2013, № 9. P. CD000052. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000052.pub3>.
15. Siemieniuk R. A. C., Chu D. K., Kim L. H. et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline // *BMJ.* 2018. Vol. 363. P. k4169. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4169>.
16. Perrin K., Wijesinghe M., Healy B. et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma // *Thorax.* 2011. Vol. 66, № 11. P. 937–41. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.155259>.
17. Patel B., Khine H., Shah A. et al. Randomized clinical trial of high concentration versus titrated oxygen use in pediatric asthma // *Pediatr Pulmonol.* 2019. Vol. 54, № 7. P. 970–976. <https://doi.org/10.1002/ppul.24329>.
18. Hui D. S., Chow B. K., Chu L. C. Y. et al. Exhaled air and aerosolized droplet dispersion during application of a jet nebulizer // *Chest.* 2009. Vol. 135, № 3. P. 648–654. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1998>.
19. Travers A. H., Milan S. J., Jones A. P. et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Vol. 12, № 12. P. CD010179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010179>.
20. Kirkland S. W., Cross E., Campbell S. et al. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 6, № 6. P. CD012629. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012629.pub2>.
21. Kearns N., Majiers I., Harper J. et al. Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: A Systemic Review and Meta-Analysis // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, 2. P. 605–617.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.051>.
22. Авдеев С. Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей: метод. рекомендации для врачей. 2008. 2-е изд., перераб. и доп. 43 с.
23. Kornthachapong K., Chatchairatanavej N., Chormai N. et al. Nebulised high-dose corticosteroids as add-on therapy for adults with asthma exacerbation: a randomised controlled trial // *Emerg Med J.* 2025. Vol. 42, № 2. P. 91–97. <https://doi.org/10.1136/emered-2024-213893>.
24. Kelly A. M., Kerr D., Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? // *Respir Med.* 2004. Vol. 98, № 8. P. 777–81. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.01.008>.
25. Kirkland S. W., Vandenberghe C., Voaklander B. et al. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 1, № 1. P. CD001284. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001284.pub2>.
26. Craig S. S., Dalziel S. R., Powell C. V. et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 8, № 8. P. CD012977. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012977.pub2>.
27. Ind P. W., Dixon C. M., Fuller R. W., Barnes P. J. Anticholinergic blockade of beta-blocker-induced bronchoconstriction // *Am Rev Respir Dis.* 1989. Vol. 139, № 6. P. 1390–4. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.6.1390>.
28. Alter H. J., Koepsell T. D., Hilty W. M. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis // *Ann Emerg Med.* 2000. Vol. 36, № 3. P. 191–7. <https://doi.org/10.1067/mem.2000.109170>.
29. Reuben A. D., Harris A. R. Heliox for asthma in the emergency department: a review of the literature // *Emerg Med J.* 2004. Vol. 21, № 2. P. 131–5. <https://doi.org/10.1136/emj.2002.003483>.
30. Ramakrishnan S., Russell R. E. K., Mahmood H. R. et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial // *Lancet Respir Med.* 2025. Vol. 13, № 1. P. 59–68. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00299-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00299-6).
31. Homer-Bouthiette C., Wilson K. C. Noninvasive Ventilation in Acute Asthma Exacerbations: A Systematic Review // *Ann Am Thorac Soc.* 2025. Vol. 22, № 5. P. 776–784. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202407-799OC>.
32. Авдеев С. Н. Респираторная поддержка при астматическом статусе. В книге: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых / под ред. А. Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002. С. 130–155.
33. Oddo M., Feihl F., Schaller M. D., Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects // *Intensive Care Med.* 2006. Vol. 32, № 4. P. 501–10. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0045-x>.
34. Garner O., Ramey J. S., Hanania N. A. Management of Life-Threatening Asthma: Severe Asthma Series // *Chest.* 2022. Vol. 162, № 4. P. 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.02.029>.
35. Zakrajsek J. K., Min S. J., Ho P. M. et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Asthma Exacerbations With Respiratory Failure // *Chest.* 2023. Vol. 163, № 1. P. 38–51. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.09.029>.

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Bronchial asthma. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3?ysclid=mfv64zharq871520387 (accessed: 14.10.25). (In Russ.).
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. Updated 2025. URL: www.ginasthma.org (accessed: 10.01.26).
3. Rodrigo G. J., Rodrigo C., Hall J. B. Acute asthma in adults: a review. *Chest.* 2004;125(3):1081–1102. <https://doi.org/10.1378/chest.125.3.1081>.
4. Alvarez G. G., Schulzer M., Jung D., Fitzgerald J. M. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J.* 2005;12(5):265–70. <https://doi.org/10.1155/2005/837645>.
5. Silver J. D., Sutherland M. F., Johnston F. H. et al. Seasonal asthma in Melbourne, Australia, and some observations on the occurrence of thunderstorm asthma and its predictability. *PLoS One.* 2018;13(4):e0194929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194929>.
6. Kinoshita H., Kubota A., Kasuda S. et al. An autopsy case of asthmatic death—usefulness of biochemical examination. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65(5):404–6. <https://doi.org/10.2298/vsp0805404k>.
7. Romagnoli M., Caramori G., Braccioni F. et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(4):552–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02683.x>.
8. O’Byrne P. M., FitzGerald J. M., Bateman E. D. et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1865–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715274>.
9. Papi A., Chipps B. E., Beasley R. et al. Albuterol-Budesonide Fixed-Dose Combination Rescue Inhaler for Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(22):2071–2083. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203163>.
10. Bateman E. D., Reddel H. K., O’Byrne P. M. et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1877–1887. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715275>.
11. Reddel H. K., Barnes D. J., Exacerbation Advisory Panel. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;28(1):182–99. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00105305>.
12. McKeever T., Mortimer K., Wilson A. et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med.* 2018;378(10):902–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714257>.
13. Richards R. N. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg.* 2008;12(2):77–81. <https://doi.org/10.2310/7750.2008.07029>.

14. Cates C. J., Welsh E. J., Rowe B. H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD000052. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000052.pub3>.
15. Siemieniuk R. A. C., Chu D. K., Kim L. H. et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018;363:k4169. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4169>.
16. Perrin K., Wijesinghe M., Healy B. et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2011;66(11):937–41. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.155259>.
17. Patel B., Khine H., Shah A. et al. Randomized clinical trial of high concentration versus titrated oxygen use in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(7):970–976. <https://doi.org/10.1002/ppul.24329>.
18. Hui D. S., Chow B. K., Chu L. C. Y. et al. Exhaled air and aerosolized droplet dispersion during application of a jet nebulizer. *Chest.* 2009;135(3):648–654. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1998>.
19. Travers A. H., Milan S. J., Jones A. P. et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):CD010179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010179>.
20. Kirkland S. W., Cross E., Campbell S. et al. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD012629. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012629.pub2>.
21. Kearns N., Majers I., Harper J. et al. Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):605–617.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.051>.
22. Avdeev S. N. Nebulajzernaja terapija suspenziej Pul'mikorta: mesto v lechenii zabolevanij dyhatel'nyh putej: metod. rekomendacii dlja vrachej. 2008. 2-e izd., pererab. i dop. 43 s. (In Russ.).
23. Kornthatchapong K., Chatchairatanavej N., Chormai N. et al. Nebulised high-dose corticosteroids as add-on therapy for adults with asthma exacerbation: a randomised controlled trial. *Emerg Med J.* 2025;42(2):91–97. <https://doi.org/10.1136/emered-2024-213893>.
24. Kelly A. M., Kerr D., Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med.* 2004;98(8):777–81. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.01.008>.
25. Kirkland S. W., Vandenberghe C., Voaklander B. et al. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD001284. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001284.pub2>.
26. Craig S. S., Dalziel S. R., Powell C. V. et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD012977. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012977.pub2>.
27. Ind P. W., Dixon C. M., Fuller R. W., Barnes P. J. Anticholinergic blockade of beta-blocker-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(6):1390–4. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.6.1390>.
28. Alter H. J., Koepsell T. D., Hilty W. M. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2000;36(3):191–7. <https://doi.org/10.1067/mem.2000.109170>.
29. Reuben A. D., Harris A. R. Heliox for asthma in the emergency department: a review of the literature. *Emerg Med J.* 2004;21(2):131–5. <https://doi.org/10.1136/emj.2002.003483>.
30. Ramakrishnan S., Russell R. E. K., Mahmood H. R. et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2025;13(1):59–68. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00299-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00299-6).
31. Homer-Bouthiette C., Wilson K. C. Noninvasive Ventilation in Acute Asthma Exacerbations: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc.* 2025;22(5):776–784. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202407-799OC>.
32. Avdeev S. N. Respiratornaja podderzhka pri astmaticheskom statuse. V knige: Klinicheskie rekomendacii. Bronhial'naja astma u vzroslyh. Pod red. A.G. Chuchalina. Moscow, Atmosfera, 2002. S. 130–155. (In Russ.).
33. Oddo M., Feihl F., Schaller M. D., Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects. *Intensive Care Med.* 2006;32(4):501–10. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0045-x>.
34. Garner O., Ramey J. S., Hanania N. A. Management of Life-Threatening Asthma: Severe Asthma Series. *Chest.* 2022;162(4):747–756. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.02.029>.
35. Zakrajsek J. K., Min S. J., Ho P. M. et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Asthma Exacerbations With Respiratory Failure. *Chest.* 2023;163(1):38–51. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.09.029>.

Информация об авторе

Сергеева Галина Раисовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), Galina.Sergeeva@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>.

Information about author

Galina R. Sergeeva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Pulmonology, North-Western Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), Galina.Sergeeva@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>.



Обзорная статья
УДК616.248 : 616.24+575.21.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-31-38>

ЛЕГОЧНАЯ ФУНКЦИЯ И ФЕНОТИПЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

З. Р. АЙСАНОВ

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Поступила в редакцию 24.11.2025; одобрена после рецензирования 30.01.2026; принята к публикации 02.02.2026

Резюме

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание с множественными фенотипами, различающимися по функциональным характеристикам и патофизиологическим механизмам. В настоящей работе представлен анализ взаимосвязей между показателями легочной функции и различными клиническими фенотипами астмы. Рассмотрены функциональные паттерны аллергического и неаллергического вариантов, астмы с ранним и поздним началом, эозинофильного и нейтрофильного фенотипов. Показано, что аллергическая астма характеризуется интермиттирующими нарушениями с хорошей обратимостью, в то время как поздно начавшаяся астма демонстрирует ускоренное снижение функции легких и склонность к ремоделированию. Особое внимание уделено роли малых дыхательных путей в патогенезе заболевания и необходимости использования специализированных методов их оценки. Обсуждается значение биомаркеров воспаления для точного фенотипирования и выбора персонализированной терапии. Подчеркивается, что интеграция функциональных параметров с клиническими и молекулярными данными позволяет оптимизировать диагностику, мониторинг и лечение бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы, функция легких, биомаркеры, персонализированная медицина

Для цитирования: Айсанов З. Р. Легочная функция и фенотипы при бронхиальной астме. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(4):31–38. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-31-38>.

* **Автор для переписки:** Заурбек Рамазанович Айсанов, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: aisanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>.

Review article

PULMONARY FUNCTION AND PHENOTYPES IN BRONCHIAL ASTHMA

ZAURBEK R. AISANOV

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article was submitted 24.11.2025; approved after reviewing 30.01.2026; accepted for publication 02.02.2026

Summary

Bronchial asthma is a heterogeneous disease with multiple phenotypes that differ in functional characteristics and pathophysiological mechanisms. This paper presents a critical analysis of the relationships between pulmonary function parameters and various clinical phenotypes of asthma. Functional patterns of allergic and non-allergic variants, early-onset and late-onset asthma, eosinophilic and neutrophilic phenotypes are reviewed. It is shown that allergic asthma is characterized by intermittent disturbances with good reversibility, while late-onset asthma demonstrates accelerated decline in lung function and tendency toward remodeling. Particular attention is paid to the role of small airways in disease pathogenesis and the need for specialized methods to assess their function. The significance of inflammatory biomarkers for accurate phenotyping and selection of personalized therapy is discussed. It is emphasized that integration of functional parameters with clinical and molecular data allows optimization of diagnosis, monitoring and treatment of bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, phenotypes, lung function, biomarkers, personalized medicine

For citation: Aisanov Z. R. Pulmonary function and phenotypes in bronchial asthma. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(4):31–38. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-31-38>.

* **Corresponding author:** Zaurbek R. Aisanov, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia. E-mail: aisanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>.

Введение

Бронхиальная астма остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний дыхательной системы, затрагивающим более 300 млн человек во всем мире. Несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии и терапии этого заболевания, астма продолжает представлять собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему.

Функция легких представляет собой ключевой

объективный показатель тяжести астмы и ответа на лечение, однако связь между функциональными нарушениями и различными клиническими фенотипами остается недостаточно изученной. Более того, становится очевидным, что традиционные спирометрические показатели не всегда адекватно отражают сложность патофизиологических процессов при различных вариантах астмы. В этом контексте критический анализ взаимосвязей между легочной функцией и фенотипическими характеристиками астмы приобретает

особую актуальность для оптимизации диагностических подходов и терапевтических стратегий.

Фенотипы бронхиальной астмы

Современное понимание астмы как гетерогенного заболевания базируется на признании существования множественных фенотипов, которые различаются по клиническим проявлениям, патофизиологическим механизмам и ответу на терапию.

Выдающийся отечественный ученый и клиницист Глеб Борисович Федосеев внес фундаментальный вклад в развитие концепции гетерогенности бронхиальной астмы и установление связи между патогенетическими механизмами и функциональными характеристиками заболевания. Его классификация клинко-патогенетических вариантов астмы предвосхитила современный подход к фенотипированию и эндотипированию, ставший основой персонализированной терапии [1].

Фенотипирование астмы представляет собой сложный процесс, включающий анализ демографических характеристик, клинических симптомов, триггеров обострений, функциональных показателей и биомаркеров воспаления [2]. Этот подход позволяет выделить клинически значимые подгруппы пациентов, требующие различных терапевтических стратегий.

На сегодняшний день существует масса классификаций, выделяющих множество фенотипов. Но наиболее значимыми, влияющими на реальную клиническую практику, являются прежде всего аллергический и неаллергический фенотипы астмы (рис. 1). Аллергическая астма обычно начинается в детском возрасте, характеризуется сенсibilизацией к аэроаллергенам и ассоцииру-

ется с другими атопическими заболеваниями. Неаллергическая астма чаще развивается во взрослом возрасте, имеет более тяжелое течение и хуже отвечает на стандартную терапию ингаляционными кортикостероидами [3]. Важно отметить, что эти фенотипы демонстрируют различные паттерны воспаления дыхательных путей и функциональных нарушений.

Другой клинически значимой стратификацией является разделение на астму с ранним началом и астму с поздним началом. Астма с ранним началом обычно ассоциируется с атопией, семейным анамнезом аллергических заболеваний и относительно благоприятным прогнозом. В противоположность этому, поздно начавшаяся астма часто характеризуется неатопическим фенотипом, более быстрым снижением функции легких и резистентностью к терапии кортикостероидами. Эти различия отражают фундаментальные различия в патогенетических механизмах, лежащих в основе различных фенотипов заболевания.

Особое внимание в последние годы также уделяется эозинофильному и нейтрофильному фенотипам астмы, основанным на характере клеточного воспаления дыхательных путей. Эозинофильная астма представляет собой наиболее распространенный вариант заболевания, характеризующийся Th2-опосредованным воспалением и хорошим ответом на кортикостероидную терапию [4]. Нейтрофильная астма, напротив, ассоциируется с более тяжелым течением, частыми обострениями и сниженной чувствительностью к кортикостероидам. Эти фенотипы могут иметь различные профили поражения легочного эпителия и механизмов развития функциональных нарушений, а также могут требовать дифференцированного терапевтического подхода (рис. 2).

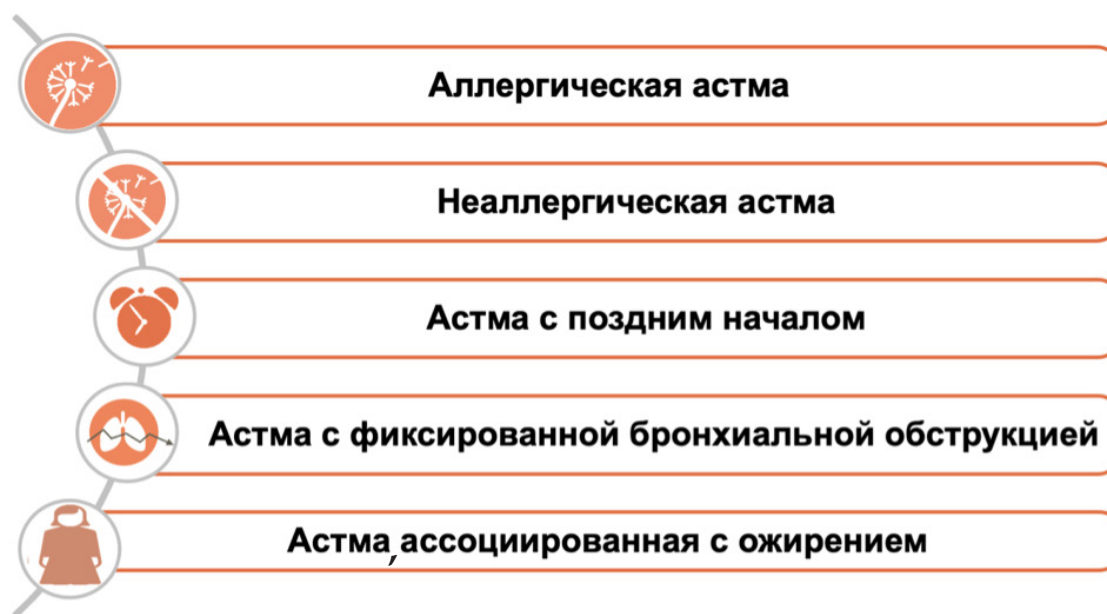


Рис. 1. Клинически значимые фенотипы бронхиальной астмы
Fig. 1. Clinically significant phenotypes of bronchial asthma

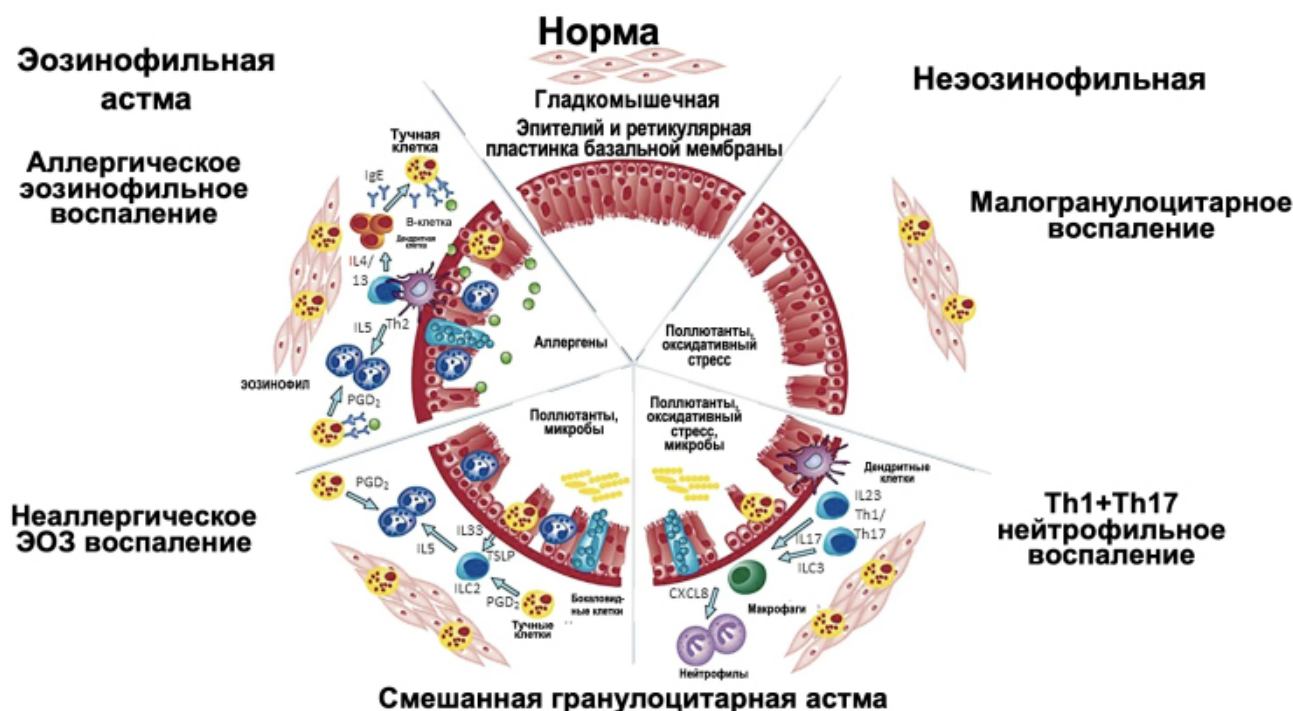


Рис. 2. Типы воспаления при различных фенотипах астмы [4]

Fig. 2. Types of inflammation in different asthma phenotypes [4]

Функциональные характеристики при различных фенотипах астмы

Легочная функция при бронхиальной астме характеризуется значительной вариабельностью, которая частично определяется фенотипическими особенностями заболевания. Традиционно основным функциональным признаком астмы считается обратимая обструкция дыхательных путей, проявляющаяся снижением объема форсированного выдоха за первую секунду и отношения ОФВ1/ФЖЕЛ. Однако степень обструктивных нарушений, их вариабельность и обратимость могут существенно различаться при разных фенотипах астмы, что имеет важное клиническое значение для диагностики и мониторинга заболевания.

При аллергической астме с ранним началом функциональные нарушения часто носят интермиттирующий характер с хорошей обратимостью при применении бронходилататоров. Многие пациенты с этим фенотипом демонстрируют нормальные показатели спирометрии вне периодов обострений, что может создавать диагностические трудности. Важным функциональным признаком аллергической астмы является выраженная бронхиальная гиперреактивность, проявляющаяся чрезмерным бронхоконстрикторным ответом на различные стимулы, включая физическую нагрузку, холодный воздух и фармакологические провокации [5].

Астма с поздним началом характеризуется более выраженными и стойкими функциональными нарушениями. Пациенты с этим фенотипом часто демонстрируют необратимую или частично обратимую обструкцию дыхательных путей, что отражает развитие структурного ремоделирования бронхов. Снижение функции легких при поздно начавшейся астме происходит более быстрыми темпами по сравнению с астмой, развившейся в детском возрасте. Это прогрессирующее ухудшение функциональных показателей ассоциируется с повышенным риском развития необратимой обструкции и формированием фенотипа, сочетающегося с хронической обструктивной болезнью легких.

Эозинофильный фенотип астмы обычно ассоциируется с умеренными или выраженными обструктивными нарушениями и хорошей бронходилатационной обратимостью. Характерной особенностью этого фенотипа является значительная суточная вариабельность пиковой скорости выдоха, отражающая нестабильность бронхиальной обструкции. Пациенты с эозинофильной астмой часто имеют сниженные показатели средней объемной скорости на уровне 25–75% ФЖЕЛ (СОС25–75), что может указывать на вовлечение мелких дыхательных путей в патологический процесс [6].

Нейтрофильная астма характеризуется особым паттерном функциональных нарушений, включающим выраженную обструкцию с ограниченной обра-

тимостью. Этот фенотип часто ассоциируется с более значительным снижением функции легких и меньшей вариабельностью показателей по сравнению с эозинофильным вариантом. Важно отметить, что нейтрофильная астма демонстрирует сниженный ответ на бронходилататоры и кортикостероидную терапию.

Роль малых дыхательных путей в патофизиологии астмы

Особое внимание в последние годы привлекает роль малых дыхательных путей в патофизиологии различных фенотипов астмы. Дисфункция малых бронхов диаметром менее 2 мм может присутствовать на ранних стадиях заболевания и вносить существенный вклад в клинические проявления и функциональные нарушения [6]. Традиционная спирометрия имеет ограниченную чувствительность для выявления патологии малых дыхательных путей, что побуждает к использованию более специфических методов оценки функции легких.

Воспаление и ремоделирование малых дыхательных путей наблюдается при различных фенотипах астмы, однако степень их вовлечения и клиническое значение могут варьировать. При эозинофильной астме патология малых бронхов часто ассоциируется с повышенным риском обострений и плохим контролем заболевания. Нарушение функции периферических дыхательных путей может сохраняться даже при нормальных показателях стандартной спирометрии, что подчеркивает необходимость использования дополнительных методов функциональной диагностики.

Несколько функциональных параметров могут указывать на дисфункцию малых дыхательных путей, включая снижение средней объемной скорости выдоха, увеличение остаточного объема легких и повышенную частотную зависимость легочного сопротивления. Импульсная осциллометрия представляет собой перспективный метод, позволяющий оценить функцию периферических дыхательных путей без необходимости выполнения форсированных дыхательных маневров [6]. Этот метод может быть особенно полезен у пациентов, которые не способны выполнить качественную спирометрию, включая детей младшего возраста и пациентов с тяжелой обструкцией.

Специфические фенотипы и ассоциированные функциональные паттерны

Астма, ассоциированная с ожирением, представляет собой отдельный фенотип с характерными клиническими и функциональными особенностями. Пациенты с этим фенотипом часто демонстрируют неатопический профиль воспаления, выраженные симптомы при относительно небольшой обструкции и сниженный ответ на стандартную противовоспалительную терапию [7]. Функциональные нарушения при астме, ассоциированной с ожирением, включа-

ют снижение функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и резервного объема выдоха (РОВ_{выд.}) вследствие механических эффектов избыточной массы тела.

Важно отметить, что ожирение оказывает множественные эффекты на легочную функцию, не все из которых напрямую связаны с астмой. Механическое воздействие избыточной массы тела на грудную клетку и диафрагму приводит к рестриктивным изменениям, которые могут маскировать или модифицировать обструктивные нарушения, характерные для астмы. Кроме того, метаболические и воспалительные изменения, ассоциированные с ожирением, могут усугублять дисфункцию дыхательных путей через механизмы, не связанные с классическим аллергическим воспалением. Это создает уникальный функциональный профиль, требующий специфического терапевтического подхода.

Астма, индуцированная физической нагрузкой, представляет собой еще один клинически важный фенотип, характеризующийся транзиторной бронхиальной обструкцией во время или после физической активности. Функциональные характеристики этого фенотипа включают нормальную или незначительно сниженную базовую функцию легких с выраженной бронхоконстрикцией при провокационных пробах с физической нагрузкой или гиперосмолярными стимулами [8]. Этот фенотип может встречаться изолированно или в сочетании с другими проявлениями астмы, что имеет значение для диагностики и выбора оптимальной терапии.

Профессиональная астма представляет собой гетерогенную группу фенотипов, объединенных причинной связью с профессиональными экспозициями. Функциональные нарушения при профессиональной астме варьируют в зависимости от типа причинного агента, длительности и интенсивности экспозиции. Важной особенностью этого фенотипа является связь функциональных изменений с рабочим графиком, проявляющаяся улучшением показателей в выходные дни и во время отпуска. Своевременная диагностика и прекращение экспозиции могут предотвратить развитие необратимой обструкции, подчеркивая важность функционального мониторинга у работников из групп риска.

Биомаркеры воспаления и их связь с функцией легких

Современная концепция фенотипирования астмы подразумевает интеграцию клинических, функциональных данных и уровня биомаркеров для более целостной характеристики заболевания. Среди биомаркеров воспаления особо значимыми являются эозинофилы крови и мокроты, фракционная концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе и периостин сыворотки крови. Эти биомаркеры не только помогают идентифицировать фенотипы астмы, но и демонстрируют связь с функциональными показателями и прогнозом заболевания [9].

Эозинофилы крови представляют собой доступный и воспроизводимый биомаркер, коррелирующий с Th2-воспалением дыхательных путей. Повышенный уровень эозинофилов крови ассоциируется с более выраженной бронхиальной гиперреактивностью, большей вариабельностью функциональных показателей и повышенным риском обострений. Важно отметить, что связь между эозинофилией крови и функциональными нарушениями не является линейной и может модифицироваться другими факторами, включая возраст пациента, длительность заболевания и проводимую терапию. Тем не менее, определение уровня эозинофилов крови может помочь в идентификации пациентов, которые могут потенциально ответить на стероидную и иммуно-биологическую терапию.

Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) отражает эозинофильное воспаление дыхательных путей и активность T2-пути. Повышенные уровни FeNO ассоциируются с более выраженной бронхиальной гиперреактивностью и лучшим ответом на ингаляционные кортикостероиды [10]. Однако связь между FeNO и показателями функции легких является не всегда однозначной. У некоторых пациентов повышенные уровни FeNO могут наблюдаться при относительно сохранной функции легких, в то время как у других значительное снижение функциональных показателей сочетается с нормальным FeNO. Это подчеркивает многофакторность патогенеза функциональных нарушений при астме и необходимость комплексной оценки.

Эозинофилы мокроты считаются золотым стандартом для оценки эозинофильного воспаления дыхательных путей, однако получение и анализ мокроты технически сложны и не всегда выполнимы в рутинной практике. Исследования показали, что стратегия лечения, основанная на регулярном определении эозинофилов мокроты, может снижать частоту обострений и оптимизировать дозы кортикостероидов. Пациенты с персистирующей эозинофилией мокроты, несмотря на терапию, имеют повышенный риск прогрессирующего снижения функции легких, что указывает на важность достижения контроля воспаления для предотвращения функциональных нарушений.

Ремоделирование дыхательных путей и необратимая обструкция

Одним из наиболее серьезных осложнений астмы является развитие необратимой обструкции дыхательных путей вследствие структурного ремоделирования. Ремоделирование включает утолщение базальной мембраны, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток, гиперплазию бокаловидных клеток и субэпителиальный фиброз [11]. Эти структурные изменения вносят существенный вклад в функциональные нарушения и определяют долгосрочный прогноз заболевания.

Прогрессирующее снижение функции легких при астме наблюдается не у всех пациентов, но представля-

ет серьезную проблему для определенных подгрупп. Факторы риска ускоренного снижения ОФВ1 включают курение, позднее начало астмы, персистирующее эозинофильное воспаление, частые обострения и недостаточный контроль заболевания. Интересно, что некоторые исследования показали, что темпы снижения функции легких при тяжелой астме могут приближаться к таковым при ХОБЛ, особенно у курящих пациентов. Это привело к концепции синдрома перекреста астмы и ХОБЛ, который характеризуется особенно неблагоприятным прогнозом.

Роль хронического воспаления в развитии ремоделирования и необратимой обструкции подчеркивает важность раннего начала и оптимизации противовоспалительной терапии. Ингаляционные кортикостероиды остаются основой лечения астмы и способны предотвращать или замедлять прогрессирование структурных изменений при раннем назначении. Однако эффективность кортикостероидов в отношении уже сформировавшегося ремоделирования ограничена, что обосновывает необходимость поиска новых методов терапии [12].

Функция легких как предиктор обострений

Показатели функции легких имеют важное прогностическое значение для оценки риска будущих обострений астмы. Низкие значения ОФВ1, особенно в сочетании с высокой вариабельностью пиковой скорости выдоха, ассоциируются с повышенным риском тяжелых обострений, требующих назначения системных кортикостероидов или госпитализации. Однако прогностическая ценность функциональных показателей варьирует в зависимости от фенотипа астмы и других клинических характеристик. У некоторых пациентов тяжелые обострения могут развиваться даже при относительно сохранной базовой функции легких, что подчеркивает необходимость интегральной оценки риска.

Следует отметить, что динамика функциональных показателей может быть более информативной, чем абсолютные значения в конкретный момент времени. Прогрессирующее снижение ОФВ1 при последовательных измерениях указывает на неадекватный контроль заболевания и требует эскалации терапии. Напротив, улучшение функциональных показателей на фоне лечения является благоприятным прогностическим признаком. Это обосновывает необходимость регулярного функционального мониторинга у пациентов с астмой, особенно при тяжелом течении заболевания.

Появление новых биологических препаратов, направленных на специфические медиаторы воспаления, открыло новые возможности для улучшения функции легких у пациентов с тяжелой астмой. Моноклональные антитела против IgE, IL-5, IL-4/IL-13 и TSLP демонстрируют способность не только снижать частоту обострений, но и улучшать функциональные показатели у правильно отобранных пациентов [13].

Важно отметить, что степень улучшения функции легких на фоне биологической терапии варьирует в зависимости от фенотипа астмы и базовых характеристик пациента, что подчеркивает необходимость персонализированного подхода к выбору терапии.

Особенности педиатрической астмы

Функциональные аспекты астмы у детей имеют свои особенности, связанные с продолжающимся ростом и развитием легких. Детская астма характеризуется множественными фенотипами, включая транзиторное раннее свистящее дыхание, персистирующую астму с ранним началом и астму с поздним началом [14]. Каждый из этих фенотипов имеет характерные функциональные особенности и прогноз. Транзиторное свистящее дыхание часто ассоциируется со сниженной функцией легких при рождении, которая обычно нормализуется к школьному возрасту без формирования истинной астмы.

Персистирующая астма с ранним началом часто связана с атопией и характеризуется рецидивирующими обострениями и переменными функциональными нарушениями. У этих детей нарушения функции легких могут сохраняться в подростковом и взрослом возрасте, особенно при неадекватном контроле заболевания в критические периоды роста легких. Важно отметить, что раннее начало противовоспалительной терапии у детей с персистирующей астмой может предотвратить долгосрочные функциональные нарушения и улучшить прогноз заболевания.

Оценка функции легких у детей младшего возраста представляет технические трудности, так как стандартная спирометрия требует активного сотрудничества и обычно выполняема только у детей старше пяти лет. Альтернативные методы, включая импульсную осцилометрию и измерение специфического сопротивления дыхательных путей, могут быть использованы у детей раннего возраста. Эти методы предоставляют ценную информацию о функциональном состоянии дыхательных путей и могут помочь в ранней диагностике и мониторинге астмы у маленьких детей.

Роль генетических и эпигенетических факторов

Генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии астмы и определении фенотипа заболевания. Полногеномные ассоциативные исследования идентифицировали множественные локусы, ассоциированные с риском астмы и функциональными параметрами легких [15]. Некоторые генетические варианты специфично ассоциированы с определенными фенотипами астмы, что может свидетельствовать о генетической гетерогенности заболевания. Например, полиморфизмы в генах, кодирующих компоненты Th2-пути, чаще встречаются при аллергической астме.

Эпигенетические механизмы, включающие метилирование ДНК и модификации гистонов, также

вносят вклад в развитие и прогрессирование астмы. Эпигенетические изменения могут опосредовать влияние факторов окружающей среды, включая курение, загрязнение воздуха и инфекции, на риск развития астмы и тяжесть заболевания [16]. Интересно, что эпигенетические паттерны различаются при разных фенотипах астмы, что может объяснять вариабельность клинических проявлений и ответа на терапию.

Фармакогенетические исследования показали, что генетические варианты влияют на ответ на стандартные препараты для лечения астмы, включая бета-агонисты и кортикостероиды. Полиморфизмы в генах, кодирующих бета-2-адренорецепторы, ассоциируются с вариабельностью ответа на бронходилататоры и долгосрочными функциональными исходами. Генетические варианты, влияющие на метаболизм кортикостероидов, могут определять индивидуальную чувствительность к этим препаратам. Эти данные, возможно, в будущем могут создать перспективы для персонализированной фармакотерапии астмы на основе генетического профиля пациента.

Молекулярные механизмы и их влияние на функцию легких

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе различных фенотипов астмы, необходимо для разработки новых терапевтических подходов, направленных на улучшение функции легких. T2-воспаление, опосредованное цитокинами IL-4, IL-5 и IL-13, представляет собой центральный механизм в патогенезе эозинофильной астмы и тесно связано с функциональными нарушениями [17]. Биологические препараты, блокирующие эти медиаторы, демонстрируют способность улучшать функцию легких и снижать симптомы у пациентов с этим фенотипом.

Для нейтрофильной астмы характерны альтернативные воспалительные пути, включающие участие IL-17, IL-8 и TNF- α . Эти цитокины способствуют рекрутированию и активации нейтрофилов в дыхательных путях, что приводит к повреждению эпителия и развитию функциональных нарушений. Понимание этих молекулярных механизмов открывает новые возможности для терапии нейтрофильной астмы, которая традиционно хуже отвечает на стандартные противовоспалительные препараты. Целевой подход, основанный на блокаде специфических цитокинов, может улучшить функциональные исходы у пациентов с этим фенотипом.

Заключение и перспективы

Современное понимание бронхиальной астмы как гетерогенного заболевания с множественными фенотипами фундаментально изменило подходы к диагностике и лечению этой патологии. Функция легких остается краеугольным камнем оценки тяжести астмы и мониторинга ответа на терапию, однако связь между функциональными нарушениями и различными фенотипами является сложной и многофакторной. Различные фе-

нотипы астмы демонстрируют характерные паттерны функциональных изменений, отражающие лежащие в их основе патофизиологические механизмы.

Интеграция функциональных показателей с клиническими характеристиками и биомаркерами воспаления позволяет осуществлять более точное фенотипирование астмы и выбор оптимальной терапевтической стратегии. Особое внимание следует уделять раннему выявлению и мониторингу пациентов с риском прогрессирующего снижения функции легких, так как своевременная эскалация терапии может предотвратить развитие необратимой обструкции. Появление биологических препаратов, направленных на специфические механизмы воспаления, открывает новые возможности для улучшения функциональных исходов у пациентов с тяжелой астмой [18].

Будущие исследования должны быть направлены на более глубокое понимание молекулярных механизмов, определяющих различные фенотипы астмы и их функциональные проявления. Применение омиксных технологий, включая геномику, транскриптомику и метаболомику, может помочь в идентификации новых эндотипов заболевания и разработке персонализированных терапевтических подходов. Важным направлением является изучение роли малых дыхательных путей в патогенезе различных фенотипов астмы и разработка более чувствительных методов оценки их функции [19].

Необходимо проведение долгосрочных проспективных исследований, оценивающих динамику функции легких при различных фенотипах астмы и влияние современных терапевтических стратегий на долгосрочные функциональные исходы. Особое внимание следует уделять педиатрической популяции, так как раннее вмешательство в критические периоды развития легких может иметь наибольший потенциал для модификации естественного течения заболевания. Только комплексный подход, объединяющий клинические, функциональные, биомаркерные и молекулярные данные, позволит достичь истинной персонализации медицины астмы и улучшить исходы для пациентов с этим распространенным и социально значимым заболеванием [20–22].

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Автор декларирует отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The author declares that he has no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

1. Федосеев Г. Б., Трофимов В. И., Шайлиева Л. О. и др. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клиничко-патогенетические варианты // Российский аллергологический журнал. 2012. № 1. С. 50–57.
2. Bonnesen B., Jensen J. S., Mathioudakis A. G. et al. Promising treatment biomarkers in asthma // Front Drug Saf Regul. 2023. Vol. 3. P. 1291471. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2023.1291471>. PMID: 40980110; PMCID: PMC12443126.
3. de Nijs S. B., Venekamp L. N., Bel E. H. Adult-onset asthma: is it really different? // Eur Respir Rev. 2013. Vol. 22, № 127. P. 44–52. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007112>.
4. Busse W. W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care // Allergol Int. 2019. Vol. 68, № 2. P. 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.01.004>. PMID: 30792118.
5. Stanojevic S., Kaminsky D. A., Miller M. R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests // Eur Respir J. 2022. Vol. 60, № 1. P. 2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>. PMID: 34949706.
6. Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Архипов В. В. и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 2. С. 15–26.
7. Bantula M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation // J Clin Med. 2021. Vol. 10, № 2. P. 169. <https://doi.org/10.3390/jcm10020169>. PMID: 33418879; PMCID: PMC7825135.
8. Ora J., De Marco P., Gabriele M. et al. Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes // J Funct Morphol Kinesiol. 2024. Vol. 9, № 1. P. 15. <https://doi.org/10.3390/jfkm9010015>. PMID: 38249092; PMCID: PMC10801521.
9. Sim S., Choi Y., Park H. S. Update on Inflammatory Biomarkers for Defining Asthma Phenotype // Allergy Asthma Immunol Res. 2024. Vol. 16, № 5. P. 462–472. <https://doi.org/10.4168/aaair.2024.16.5.462>. PMID: 39363766; PMCID: PMC11450439.
10. Mogensen I., James A., Malinovschi A. Systemic and breath biomarkers for asthma: an update // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020. Vol. 20, № 1. P. 71–79. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000599>. PMID: 31652141.
11. Saglani S., Lloyd C. M. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma // Eur Respir J. 2015. Vol. 46, № 6. P. 1796–804. <https://doi.org/10.1183/13993003.01196-2014>. PMID: 26541520.
12. O'Byrne P., Fabbri L. M., Pavord I. D. et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids // Eur Respir J. 2019. Vol. 54, № 1. P. 1900491. <https://doi.org/10.1183/13993003.00491-2019>. PMID: 31048346; PMCID: PMC6637285.
13. Chen C. Y., Wu K. H., Guo B. C. et al. Personalized Medicine in Severe Asthma: From Biomarkers to Biologics // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 25, № 1. P. 182. <https://doi.org/10.3390/ijms25010182>. PMID: 38203353; PMCID: PMC10778979.
14. Bush A., Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma // Proc Am Thorac Soc. 2009. Vol. 6, № 8. P. 712–9. <https://doi.org/10.1513/pats.200906-046DP>. PMID: 20008882.
15. Meyers D. A. Genetics of asthma and allergy: what have we learned? // J Allergy Clin Immunol. 2010. Vol. 126, № 3. P. 439–46; quiz 447–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.012>. PMID: 20816180; PMCID: PMC2936265.
16. Ntontsi P., Photiades A., Zervas E. et al. Genetics and Epigenetics in Asthma // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, № 5. P. 2412. <https://doi.org/10.3390/ijms22052412>. PMID: 33673725; PMCID: PMC7957649.
17. Duchesne M., Okoye I., Lacy P. Epithelial cell alarmin cytokines: Frontline mediators of the asthma inflammatory response // Front Immunol. 2022. Vol. 13. P. 975914. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.975914>. PMID: 36311787; PMCID: PMC9616080.

18. Assaf S. M., Hanania N. A. Biological treatments for severe asthma // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 19, № 4. P. 379–386. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000549>. PMID: 31169594.
19. Frey U., Maksym G., Suki B. Temporal complexity in clinical manifestations of lung disease // *J Appl Physiol* (1985). 2011. Vol. 110, № 6. P. 1723–31. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01297.2010>. PMID: 21292846.
20. Chung K. F., Wenzel S. E., Brozek J. L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Respir J*. 2014. Vol. 43, № 2. P. 343–73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
21. Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Баранова О. П. и др. Клинические рекомендации. Пульмонология. М., 2005.
22. Федосеев Г. Б., Трофимов В. И., Шапорова Н. Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? // *Пульмонология*. 2015. Т. 25, № 1. С. 5–18.
9. Sim S., Choi Y., Park H. S. Update on Inflammatory Biomarkers for Defining Asthma Phenotype. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2024;16(5):462–472. <https://doi.org/10.4168/air.2024.16.5.462>. PMID: 39363766; PMCID: PMC11450439.
10. Mogensen I., James A., Malinovski A. Systemic and breath biomarkers for asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(1):71–79. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000599>. PMID: 31652141.
11. Saglani S., Lloyd C. M. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1796–804. <https://doi.org/10.1183/13993003.01196-2014>. PMID: 26541520.
12. O'Byrne P., Fabbri L. M., Pavord I. D. et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900491. <https://doi.org/10.1183/13993003.00491-2019>. PMID: 31048346; PMCID: PMC6637285.
13. Chen C. Y., Wu K. H., Guo B. C. et al. Personalized Medicine in Severe Asthma: From Biomarkers to Biologics. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):182. <https://doi.org/10.3390/ijms25010182>. PMID: 38203353; PMCID: PMC10778979.
14. Bush A., Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(8):712–9. <https://doi.org/10.1513/pats.200906-046DP>. PMID: 20008882.
15. Meyers D. A. Genetics of asthma and allergy: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):439–46; quiz 447–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.012>. PMID: 20816180; PMCID: PMC2936265.
16. Ntontsi P., Photiades A., Zervas E. et al. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2412. <https://doi.org/10.3390/ijms22052412>. PMID: 33673725; PMCID: PMC7957649.
17. Duchesne M., Okoye I., Lacy P. Epithelial cell alarmin cytokines: Frontline mediators of the asthma inflammatory response. *Front Immunol*. 2022;13:975914. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.975914>. PMID: 36311787; PMCID: PMC9616080.
18. Assaf S. M., Hanania N. A. Biological treatments for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):379–386. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000549>. PMID: 31169594.
19. Frey U., Maksym G., Suki B. Temporal complexity in clinical manifestations of lung disease. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(6):1723–31. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01297.2010>. PMID: 21292846.
20. Chung K. F., Wenzel S. E., Brozek J. L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
21. Aisanov Z. R., Avdeev S. N., Baranova O. P. et al. Clinical recommendations. Pulmonology. Moscow, 2005. (In Russ.).
22. Fedoseev G. B., Trofimov V. I., Shapорова N. L. et al. Searching the truth: what is bronchial asthma? *Pulmonologia*. 2015;25(1):5–18. (In Russ.).

References

1. Fedoseev G. B., Trofimov V. I., Shailieva L. O. et al. Multiple faces of bronchial asthma – phenotypes and clinical pathogenetic variants. *Russian Journal of Allergy*. 2012;9(1):50–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.36691/RJA717>.
2. Bonnesen B., Jensen J. S., Mathioudakis A. G. et al. Promising treatment biomarkers in asthma. *Front Drug Saf Regul*. 2023;3:1291471. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2023.1291471>. PMID: 40980110; PMCID: PMC12443126.
3. de Nijs S. B., Venekamp L. N., Bel E. H. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):44–52. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007112>.
4. Busse W. W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158–166. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.01.004>. PMID: 30792118.
5. Stanojevic S., Kaminsky D. A., Miller M. R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>. PMID: 34949706.
6. Avdeev S. N., Aisanov Z. R., Arkhipov V. V. et al. Agreed recommendations on the rationale for the choice of therapy for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of the small airways. *Atmosphere. Pulmonology and Allergology*. 2013;(2):15–26. (In Russ.).
7. Bantulà M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *J Clin Med*. 2021;10(2):169. <https://doi.org/10.3390/jcm10020169>. PMID: 33418879; PMCID: PMC7825135.
8. Ora J., De Marco P., Gabriele M. et al. Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2024;9(1):15. <https://doi.org/10.3390/jfmk9010015>. PMID: 38249092; PMCID: PMC10801521.

Информация об авторах

Айсанов Заурбек Рамазанович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия), aisanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>.

Information about authors

Zaurbek R. Aisanov, Dr. of Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov (Moscow, Russia), aisanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>.



Обзорная статья

УДК 612.017.11-053.1-08-039.57 (470.23-2).019.941

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-39-46>

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ИММУНИТЕТА И ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Т. В. САВИН^{1,2}, А. М. МИЛИЧКИНА^{1,2},
А. А. ТОТОЛЯН^{1,2}¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 05.12.2025; одобрена после рецензирования 14.01.2026; принята к публикации 02.02.2026

Резюме

С середины 1970-х гг. Глеб Борисович Федосеев играл ключевую роль в развитии аллергологической и иммунологической службы Ленинграда—Санкт-Петербурга, уделяя особое внимание диагностике и лечению врожденных дефектов иммунитета (ВДИ), а также обучению врачей различного профиля. Врожденные дефекты иммунитета представляют собой гетерогенную группу генетических заболеваний, сопровождающихся высокой восприимчивостью к инфекциям, аутоиммунными, аутовоспалительными и лимфопролиферативными проявлениями. Несмотря на их редкость в отдельных нозологических формах, суммарная распространенность ВДИ сопоставима с другими орфанными заболеваниями, при этом реальная частота вероятно выше из-за гиподиагностики и клинического полиморфизма.

Современное понимание ВДИ сместилось от преимущественных гуморальных дефектов к нарушениям иммунной регуляции, связанным с дисфункцией сигнальных путей, регуляторных Т-клеток, апоптоза и механизмов толерантности. Это обуславливает разнообразие клинических фенотипов и усложняет раннюю диагностику. Ведущее значение приобретают комплексные диагностические алгоритмы с использованием молекулярно-генетических и функциональных иммунологических методов, включая высокопроизводительное секвенирование и анализ иммунных репертуаров.

Лечение ВДИ включает заместительную терапию иммуноглобулинами, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и применение таргетных препаратов, направленных на коррекцию конкретных патогенетических механизмов.

В Санкт-Петербурге на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера функционирует специализированный центр, обеспечивающий диагностику, лечение, диспансерное наблюдение, ведение регистра пациентов и образовательную деятельность. Развитие регистров, технологий и междисциплинарного сотрудничества создает основу для дальнейшего совершенствования помощи пациентам с ВДИ.

Ключевые слова: врожденные дефекты иммунитета (ВДИ), иммунная дисрегуляция, проточная цитометрия, молекулярно-генетическая диагностика

Для цитирования: Савин Т. В., Миличкина А. М., Тотолян А. А. Врожденные дефекты иммунитета и организация медицинской помощи в Санкт-Петербурге. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(4):39–46. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-39-46>.

* **Автор для переписки:** Тихон Валерьевич Савин, Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14. E-mail: savin@pasteurorg.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4550-4870>.

Review article

INBORN ERRORS OF IMMUNITY AND THE ORGANIZATION OF CARE DELIVERY IN SAINT PETERSBURG

TIKHON V. SAVIN^{1,2}, ANGELIKA M. MILICHKINA^{1,2},
AREG A. TOTOLIAN^{1,2}¹Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia²Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 05.12.2025; approved after reviewing 14.01.2026; accepted for publication 02.02.2026

Summary

Since the mid-1970s, Gleb Borisovich Fedoseev has played a key role in the development of allergy and immunology services in Leningrad–Saint Petersburg, with a particular focus on the diagnosis and treatment of inborn errors of immunity (IEI), as well as on the training of physicians of various specialties. Inborn errors of immunity represent a heterogeneous group of genetic diseases associated with increased susceptibility to infections, as well as autoimmune, autoinflammatory, and lymphoproliferative manifestations. Despite their rarity as individual nosological entities, the overall prevalence of IEI is comparable to that of other orphan diseases, while the real frequency is likely higher due to underdiagnosis and clinical polymorphism.

The modern understanding of IEI has shifted from predominantly humoral defects to disorders of immune regulation associated with dysfunction of signaling pathways, regulatory T cells, apoptosis, and tolerance mechanisms. This results in a wide spectrum of clinical phenotypes and complicates early diagnosis. Comprehensive diagnostic algorithms using molecular genetic and functional immunological methods, including high-throughput sequencing and immune repertoire analysis, are therefore of paramount importance.

Treatment of IEI includes immunoglobulin replacement therapy, hematopoietic stem cell transplantation, and the use of targeted drugs aimed at correcting specific pathogenetic mechanisms.

In Saint Petersburg, a specialized center has been established at the Saint-Petersburg Pasteur Institute, providing diagnostics, treatment, long-term follow-up, maintenance of patient registry, and educational activities. The development of registries, technologies, and interdisciplinary cooperation forms the basis for further improvement of care for patients with IEI.

Keywords: inborn errors of immunity (IEI), Immune dysregulation, flow cytometry, molecular genetic diagnostics

For citation: Savin T. V., Milichkina A. M., Totolian A. A. Inborn errors of immunity and the organization of care delivery in Saint Petersburg. *New St. Petersburg Medical Record*. 2025;104(4):39–46. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-39-46>.

* **Corresponding author:** Tikhon V. Savin, allergist-immunologist, Saint-Petersburg Pasteur Institute (Saint Petersburg, Russia), Assistant Professor, Department of Immunology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia). E-mail: savin@pasteurorg.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4550-4870>.

© CC Т. В. Савин, А. М. Миличкина, А. А. Тотолян, 2025

Член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Глеб Борисович Федосеев с середины 1970-х гг. руководил аллергологической службой города Ленинграда, далее – Санкт-Петербурга. С начала XXI-го в. с момента объединения аллергологической и иммунологической службы Глеб Борисович уделял особое внимание проблеме диагностики и лечения первичных иммунодефицитов и всестороннему образованию врачей первичного звена и врачей-специалистов по вопросам иммунодефицитных состояний.

Врожденные дефекты иммунитета (ВДИ, ранее первичные иммунодефициты) представляют собой гетерогенную группу генетических заболеваний иммунной системы человека, характеризующихся высокой восприимчивостью к инфекциям, склонностью к аутоиммунным нарушениям, аллергическим, аутовоспалительным синдромам, малигнизации и иммунной дисрегуляции. Несмотря на относительную редкость каждой отдельной нозологической формы, совокупная распространенность врожденных дефектов иммунитета сопоставима или даже превышает частоту многих других редких (орфанных) заболеваний. По данным международных регистров, ожидаемая минимальная распространенность ВДИ составляет не менее 1:10 000 – 1:20 000 населения, однако, по мнению большинства экспертов, реальная частота существенно выше в связи с гиподиагностикой, мягкими и атипичными формами течения, а также отсутствием настоятельности врачей различных специальностей [1]. В Российской Федерации выявляемость ВДИ остается неоднородной и во многом зависит от региона, доступности специализированных иммунологических центров и генетической диагностики [2, 3].

Одной из ключевых проблем в области ВДИ остается поздняя диагностика. У значительной части пациентов диагноз устанавливается спустя годы после манифестации первых клинических симптомов, нередко и в пожилом возрасте. Эта задержка значительно ухудшает прогноз заболевания, поскольку хронические инфекции, аутоиммунные и воспалительные процессы приводят к прогрессирующему поражению органов и тканей, формированию бронхоэктазов, хронических синуситов, гепатоспленомегалии, интерстициального поражения легких, лимфопролиферативных и онкологических заболеваний. В ряде случаев заболевание манифестирует не инфекционным синдромом, а тяжелыми аутоиммунными цитопениями, воспалительными заболеваниями кишечника, васкулитами или злокачественными лимфопролиферациями, что существенно осложняет раннюю клиническую диагностику.

Современное представление о ВДИ существенно расширилось за последние десятилетия. Если ранее в фокусе находились преимущественно дефекты гуморального иммунитета [4, 5], такие как X-сцепленная агаммаглобулинемия и общая вариабельная иммунная недостаточность (CVID), то сегодня большая часть нозологий относится к нарушениям регуляции иммунного ответа. Дефекты сигнальных путей, регуляции апоптоза, функции регуляторных Т-клеток, механизмов толерантности и интерферонового ответа лежат в основе многих клинически полиморфных состояний, проявляющихся аутоиммунитетом, хроническим воспалением и лимфопролиферацией. Таким образом, ВДИ следует рассматривать не только как инфекции, связанные с иммунной недостаточностью, но и как заболевания иммунной дисрегуляции, охватывающие широкий спектр фенотипов. Согласно актуальной классификации ВДИ, предложенной International Union of Immunological Societies, выделяют 508 различных генетических форм и 17 фенотипов, разделенные на 10 групп врожденных дефектов иммунитета [6]:

- комбинированные иммунодефициты с нарушением клеточного и гуморального иммунитета;
- комбинированные иммунодефициты с синдромальной патологией;
- ПИД с преимущественным нарушением продукции антител;
- иммунная дисрегуляция;
- дефекты числа, количества и функции фагоцитов;
- дефекты врожденного иммунитета;
- аутовоспалительные заболевания;
- дефекты системы комплемента;
- синдромы недостаточности костного мозга;
- фенотипы ПИД.

Классическими клиническими маркерами ВДИ являются так называемые «10стораживающих признаков» [7], однако их чувствительность и специфичность являются ограниченными, особенно у взрослых пациентов [8, 9]. В этой связи все большее значение приобретают расширенные алгоритмы диагностики, основанные на комплексной оценке клинических, лабораторных и генетических данных. Применение высокопроизводительных методов секвенирования позволяет идентифицировать мутации в известных и новых генах, ответственных за развитие ВДИ, а также выявлять варианты с неполной пенетрантностью или вариабельной экспрессивностью. Это особенно важно в условиях постепенного смещения акцента с классических тяжелых форм иммунодефицитов в сторону мягких, атипичных и поздно манифестирующих вариантов.

Терапия ВДИ носит комплексный и персонализированный характер. Основу лечения для многих пациентов с дефектами продукции антител составляет заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного или подкожного

введения [10]. Регулярное введение иммуноглобулинов значительно снижает частоту и тяжесть инфекций, улучшает качество жизни и уменьшает риск формирования хронических осложнений. Для пациентов с комбинированными иммунодефицитами тяжелого течения в ряде случаев показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая может привести к полному или частичному восстановлению иммунной функции.

В последние годы все более широкое распространение получают таргетные препараты, направленные на коррекцию конкретных нарушенных сигнальных путей. Например, ингибиторы JAK/STAT-сигнального пути используются при интерферонопатиях и некоторых формах иммунной дисрегуляции, ингибиторы PI3K δ – при синдромах, обусловленных гиперактивностью PI3K-сигналинга (APDS). Также применяется терапия моноклональными антителами (ритуксимаб и др.) при аутоиммунных и лимфопролиферативных осложнениях [11, 12]. Подобный индивидуализированный подход знаменует переход от симптоматического к патогенетически обоснованному лечению ВДИ.

Отдельного внимания заслуживает роль методов функциональной и молекулярной иммунологии в оценке иммунного статуса пациентов. Помимо стандартных показателей, в практике все чаще используются анализ репертуара Т и В-клеточных рецепторов, изучение экспрессии генов иммунного ответа, оценка продукции цитокинов и хемокинов. Эти методы позволяют более глубоко понять механизмы развития заболевания, выявить биомаркеры активности и прогнозировать ответ на терапию.

Перспективным направлением в исследовании ВДИ является применение транскриптомного анализа на уровне отдельных клеток (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq). Данный подход предоставляет уникальную возможность изучать гетерогенность иммунных клеток, выявлять редкие субпопуляции и их функциональные состояния, анализировать активность сигнальных путей в каждой отдельно взятой клетке. В контексте ВДИ это особенно важно, поскольку даже незначительные изменения в дифференцировке, активации или регуляции иммунных клеток могут иметь ключевое значение в патогенезе заболевания. Использование scRNA-seq может способствовать открытию новых патогенетических механизмов, выявлению мишеней для таргетной терапии и разработке новых диагностических критериев.

Таким образом, врожденные дефекты иммунитета представляют собой не только клинически, но и биологически чрезвычайно сложную и разноплановую группу заболеваний. Их изучение находится на стыке клинической иммунологии, молекулярной генетики, геномики и системной биологии. Формирование национальных регистров, развитие

лабораторной базы, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и персонализированной терапии являются ключевыми условиями для улучшения качества диагностики и ведения пациентов с ВДИ в Российской Федерации.

Санкт-Петербург на протяжении многих лет является одним из лидеров в Российской Федерации по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с ВДИ, что обусловлено функционированием специализированных центров с мультидисциплинарными командами специалистов и внедрением современных диагностических технологий.

На базе ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера функционирует Центр диагностики и лечения пациентов с врожденными нарушениями иммунитета, обладающий современной материально-технической базой, высококвалифицированными кадрами и научным потенциалом. Основные задачи центра:

- организация оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ВДИ – проведение обследования, лечения и диспансеризации пациентов на уровне современных достижений медицинской науки и практики;
- разработка и внедрение методов своевременной диагностики и лечения ВДИ;
- анализ распространенности врожденных нарушений иммунитета на территории г. Санкт-Петербурга и СЗФО;
- оценка качества и объема иммунологической помощи пациентам с ВДИ на территории г. Санкт-Петербурга и СЗФО и разработка мероприятий по ее улучшению;
- формирование регистра пациентов с ВДИ;
- формирование ежегодной заявки на льготное лекарственное обеспечение пациентов с ВДИ;
- выписка рецептов в рамках льготного лекарственного обеспечения граждан г. Санкт-Петербурга;
- проведение заместительной и патогенетической терапии пациентам с ВДИ;
- оказание консультативной помощи врачам других специальностей по вопросам диагностики, лечения и профилактики иммунодефицитных состояний;
- проведение обучающих программ и организация работы школ для пациентов с ВДИ.

Диспансерное наблюдение пациентов осуществляется в Медицинском центре ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, который выполняет функции экспертного учреждения по диагностике, мониторингу и лечению ВДИ. Кроме консультативного приема пациентам проводится расширенное иммунологическое обследование, включающее количественную и фенотипическую оценку субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, исследование уровней иммуноглобулинов основных классов и подклассов, функциональные тесты фагоцитоза и активации комплемента.

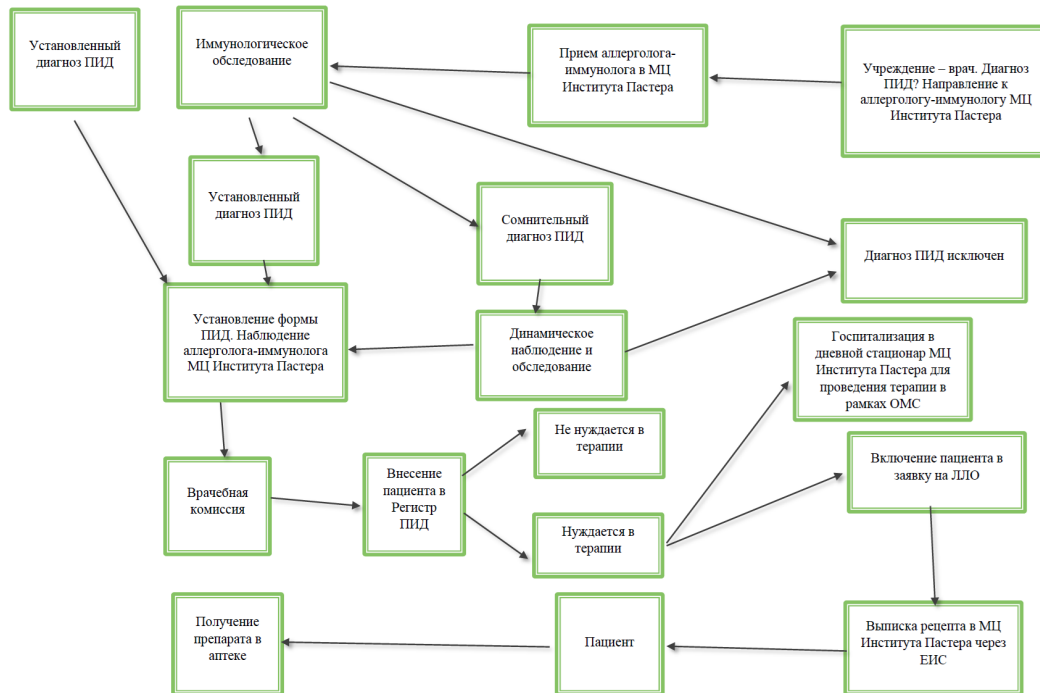


Рис. 1. Алгоритм оказания помощи пациентам с ВДИ
Fig. 1. Management algorithm for patients with inborn errors of immunity

Медицинский центр в рамках ОМС оказывает амбулаторную консультативно-диагностическую медицинскую помощь взрослому и детскому населению и лечебные мероприятия по проведению заместительной, патогенетической и таргетной терапии пациентам с ВДИ в условиях дневного стационара.

Центром диагностики и лечения пациентов с врожденными нарушениями иммунитета формируется региональный сегмент Федерального регистра пациентов с ВДИ, который актуализируется на постоянной основе.

Пациенты, нуждающиеся в лекарственном обеспечении, в соответствии с порядком принятия решения о предоставлении отдельным категориям лиц мер социальной поддержки и дополнительных мер социальной поддержки по обеспечению лекарственными препаратами и медицинскими изделиями включаются в заявку на льготное лекарственное обеспечение для отдельных категорий жителей Санкт-Петербурга. По данным на конец 2025 г. в регистр включены 395 пациентов с ВДИ (216 лиц детского возраста и 179 лиц старше 18 лет).

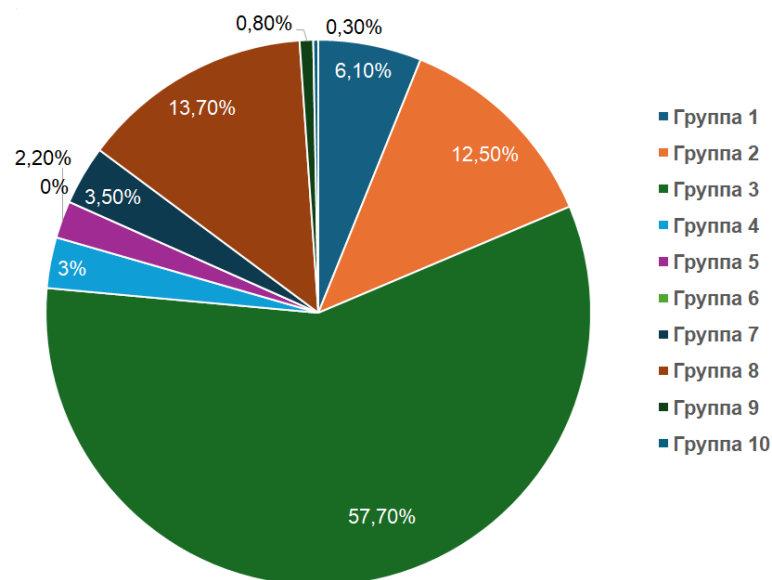


Рис. 2. Распределение пациентов с ВДИ в Санкт-Петербурге по группам
Fig. 2. Distribution of patients with inborn errors of immunity in Saint Petersburg by groups

Примечание: Группа 1 – комбинированные иммунодефициты с нарушением клеточного и гуморального иммунитета. Группа 2 – комбинированные иммунодефициты с синдромальной патологией. Группа 3 – ПИД с преимущественным нарушением продукции антител. Группа 4 – иммунная дисрегуляция. Группа 5 – дефекты числа, количества и функции фагоцитов. Группа 6 – дефекты врожденного иммунитета. Группа 7 – аутовоспалительные заболевания. Группа 8 – дефекты системы комплемента. Группа 9 – синдромы недостаточности костного мозга. Группа 10 – фенокопии ПИД.

Note: Group 1 – Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity. Group 2 – CIDs with associated or syndromic features. Group 3 – predominantly antibody deficiencies. Group 4 – diseases of immune dysregulation. Group 5 – congenital defects of phagocyte number or function. Group 6 – defects in intrinsic and innate immunity. Group 7 – autoinflammatory disorders. Group 8 – complement deficiencies. Group 9 – bone marrow failure. Group 10 – phenocopies of IELs associated with autoantibodies or somatic variants.

Внедрение комплексных научно-клинических программ, ориентированных на раннее выявление и стратификацию пациентов, а также расширение межрегионального и международного сотрудничества открывают новые перспективы для дальнейшего развития данного направления. Особую роль в этом процессе играет образовательная деятельность, направленная на повышение осведомленности врачей различных специальностей о проблеме врожденных дефектов иммунитета и необходимости своевременного направления пациентов на специализированное обследование.

В заключение следует отметить, что современная концепция ВДИ значительно выходит за рамки классического понимания «иммунной недостаточности». Это активно развивающаяся область медицины и клинической иммунологии, отражающая тонкие нарушения регуляции иммунной системы, вовлекающие врожденные и адаптивные механизмы иммунитета, с разнообразными клиническими проявлениями. Дальнейшие исследования в этой сфере, включая использование омиксных технологий и интегративных биоинформатических подходов, будут способствовать более глубокому пониманию патогенеза данных заболеваний и разработке новых терапевтических стратегий.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Автор декларирует отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The author declares that he has no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

1. Seidel M. G., Kindle G., Gathmann B. et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, № 6. P. 1763–1770. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.004>.
2. Мухина А. А., Кузьменко Н. Б., Родина Ю. А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации // *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2020. Т. 99, № 2. С. 16–32.
3. Mukhina A. A., Kuzmenko N. B., Rodina Yu. A. et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1491. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01491>.
4. Bruton O. C. Agammaglobulinemia // *Pediatrics.* 1952. Vol. 9, № 6. P. 722–8.
5. Савин Т. В., Кузнецова Р. Н., Кузнецова А. А., Тотолян А. А. Маски первичного иммунодефицита: клинический случай вакциноассоциированного паралитического полиомиелита // *Российский иммунологический журнал.* 2020. Т. 23, № 4. С. 499–504. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-398-PMI>.
6. Poli M. C., Aksentijevich I., Bousfiha A. A. et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // *J Hum Immun.* 2025. Vol. 1, № 1. e20250003. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250003>.
7. 10 warning signs // Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre. URL: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> (accessed 3.12.25).
8. Лазаренко Л. Л., Миличкина А. М., Сайтгаллина М. А. и др. Маргинальная эритема как предвестник наследственного ангиоотека // *РМЖ.* 2022. Т. 8. С. 39–42.
9. Мухина А. А., Кузьменко Н. Б., Родина Ю. А. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости // *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2019. Т. 98, № 3. С. 24–31. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31>.
10. Latysheva E., Rodina Y., Szyakina L. et al. Efficacy and safety of octanorm (cutaqui®) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study // *Immunotherapy.* 2020. Vol. 12, № 5. P. 299–309. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0012>.
11. Fevang B. Treatment of inflammatory complications in common variable immunodeficiency (CVID): current concepts and future perspectives // *Expert Rev Clin Immunol.* 2023. Vol. 19, № 6. P. 627–638. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2198208>.
12. Бодня О. С., Демина Д. В., Кузьменко Н. Б. и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотека в России: резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал.* 2021. Т. 18, № 3. С. 126–130. <https://doi.org/10.36691/RJA1485>.

References

1. Seidel M. G., Kindle G., Gathmann B. et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1763–1770. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.004>.

2. Mukhina A. A., Kuzmenko N. B., Rodina Yu. A. et al. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation. *Pediatrica n.a. G. N. Speransky*. 2020;99(2):16–32. (In Russ.).
3. Mukhina A. A., Kuzmenko N. B., Rodina Yu. A. et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front Immunol.* 2020;11:1491. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01491>.
4. Bruton O. C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722–8.
5. Savin T. V., Kuznetsova R. N., Kuznetsova A. A., Totolian A. A. Primary immunodeficiency masks: A clinical case of vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*. 2020;23(4):499–504. (In Russ.). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-398-PMI>.
6. Poli M. C., Aksenitjevich I., Bousfiha A. A. et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun.* 2025;1(1):e20250003. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250003>.
7. 10 warning signs. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre. URL: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> (accessed 3.12.25).
8. Lazarenko L. L., Milichkina A. M., Saitgalina M. A. et al. Erythema marginatum as a precursor of hereditary angioedema. *RMJ*. 2022;8:39–42. (In Russ.).
9. Mukhina A. A., Kuzmenko N. B., Rodina Yu. A. et al. Characteristics of patients with primary immunodeficiency states in the Russian Federation: from birth to old age. *Pediatrica n.a. G. N. Speransky*. 2019;98(3):24–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31>.
10. Latysheva E., Rodina Y., Sizyakina L. et al. Efficacy and safety of octanorm (cutaquit®) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy*. 2020;12(5):299–309. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0012>.
11. Fevang B. Treatment of inflammatory complications in common variable immunodeficiency (CVID): current concepts and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(6):627–638. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2198208>.
12. Bodnya O. S., Demina D. V., Kuzmenko N. B. et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: resolution of the expert Council. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):126–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.36691/RJA1485>.

Информация об авторах

Савин Тихон Валерьевич, врач аллерголог-иммунолог, Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург, Россия), ассистент кафедры иммунологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), savin@pasteurorg.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4550-4870>; **Миличкина Анжелика Марсовна**, кандидат медицинских наук, главный врач, Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург, Россия), доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), amilichkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9421-7109>; **Тотolian Арег Артемович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург, Россия), заведующий кафедрой иммунологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), totolian@pasteurorg.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>.

Information about authors

Tikhon V. Savin, allergist-immunologist, Saint-Petersburg Pasteur Institute (Saint Petersburg, Russia), Assistant Professor, Department of Immunology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), savin@pasteurorg.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4550-4870>; **Angelika M. Milichkina**, Cand. of Sci. (Med.), Saint-Petersburg Pasteur Institute (Saint Petersburg, Russia), Associate Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), amilichkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9421-7109>; **Areg A. Totolian**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Saint-Petersburg Pasteur Institute (Saint Petersburg, Russia), Head of Department of Immunology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), totolian@pasteurorg.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>.



Научная статья
УДК 616.248-08 : 615.032
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-45-52>

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ОТ ТЕОРИИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О. В. СИМОНОВА^{1,2}, Е. А. СОБКО^{1,2},
И. В. ДЕМКО^{1,2}

¹Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Россия

²Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

Поступила в редакцию 01.11.2025; одобрена после рецензирования 25.01.2026; принята к публикации 02.02.2026

Резюме

Введение. Целью исследования стала оценка возможности снижения доз системных глюкокортикостероидов у больных тяжелой бронхиальной астмой, получающих стандартную терапию V ступени в сочетании с генно-инженерной биологической терапией.

Методы и материалы. В условиях легочно-аллергологического центра ККБ г. Красноярск было проведено открытое наблюдательное одноцентровое проспективное исследование, которое включало в себя 66 больных бронхиальной астмой тяжелой степени. Среди исследуемых пациентов женщины встречались в 75 % (46 человек), мужчины в 25% (17 человек) случаев; средний возраст составил 55 [48; 62] лет, давность заболевания 21 [14,5; 34] год и возраст дебюта соответствовал 34 [30,5; 50] годам. У 6 (9%) пациентов срок лечения иммунобиологическим препаратом Дупилумаб составил 4 года, у 13 (20%) пациентов – 3 года, 28 (42%) больных получали генно-инженерную биологическую терапию в течение 2 лет и 19 (29%) человек в течение 12 месяцев аллергический фенотип БА регистрировался у 49 (74%) больных, неаллергический фенотип был определен у 17 (26%) пациентов.

Результаты. На момент назначения генно-инженерной терапии все пациенты имели ежедневные симптомы БА, что обеспечивало регулярную потребность в КДБА. Клинические симптомы были объективизированы тестами АСТ и АСQ-5, результаты которых также подтверждали отсутствие контроля БА (медиана АСQ-5 – 3 балла, АСТ-теста – 15 баллов). Через 12 месяцев применения дополнительной терапии снизилось количество приступов и потребности в скоромощных препаратах ($p < 0,005$). При изучении функциональных показателей было отмечено значимое увеличение показателя ОФВ1 и отношение ОФВ1/ФЖЕЛ на фоне 12 месяцев терапии Дупилумабом, стоит отметить, что прирост ОФВ1 составил 390 мл. При оценке объема базисной терапии было определено, что все респонденты получали терапию высокими дозами ИГКС/ДДБА. Дополнительная терапия препаратом Тиотропия бромид была определена у 34%, антилейкотриеновые препараты применяли 21% больных. У 12 человек регистрировался регулярный прием СГКС. На фоне иммунобиологической терапии препаратом Дупилумаб удалось снизить объем базисной терапии: ДДАХ до 14% и антилейкотриеновые препараты до 14%. Полный отказ от применения СГКС удалось достичь у 9 пациентов. Через 12 месяцев терапии 3 больных ТБА принимал ежедневно по 2,5 мг преднизолона.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, иммунобиологическая терапия, системные глюкокортикостероиды, дупилумаб

Для цитирования: Симонова О. В., Собко Е. А., Демко И. В. Таргетная терапия бронхиальной астмы: от теории к клинической практике. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2025;104(4):45–52. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-45-52>.

* Автор для переписки: Ольга Витальевна Симонова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: olguna24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>.

Research article

TARGETED THERAPY FOR ASTHMA: FROM THEORY TO CLINICAL PRACTICE

OLGA V. SIMONOVA^{1,2},
ELENA A. SOBKO^{1,2}, IRINA V. DEMKO^{1,2}

¹Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical
University, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

The article was submitted 01.11.2025; approved after reviewing 25.01.2026; asseped for publication 02.02.2026

Summary

The **aim** of the study was to evaluate the possibility of reducing doses of systemic glucocorticosteroids in patients with severe bronchial asthma receiving standard stage V therapy in combination with genetically engineered biological therapy.

Methods and materials. An open observational, single-center prospective study was conducted in the conditions of the pulmonary allergy center of the KKB Krasnoyarsk, which included 66 patients with severe bronchial asthma. Among the studied patients, women were found in 75% (46 people), men in 25% (17 people) of cases; the average age was 55 [48; 62] years, the duration of the disease was 21 [14.5; 34] years, and the age of onset corresponded to 34 [30.5; 50] years. The duration of treatment with the immunobiological drug Dupilumab was 4 years in 6 (9%) patients, 3 years in 13 (20%) patients, 28 (42%) patients received genetically engineered biological therapy for 2 years, and 19 (29%) patients had an allergic phenotype of asthma for 12 months. 49 (74%) patients, non-allergic phenotype was determined in 17 (26%) patients.

Results. At the time of the appointment of genetically engineered therapy, all patients had daily ASTHMA symptoms, which ensured a regular need for CDDBA. Clinical symptoms were objectified by the AST and ACQ-5 tests, the results of which also confirmed the absence of AD control (Median ACQ-5 – 3 points, AST-test – 15 points). After 12 months of additional therapy, the number of seizures and the need for short-term medications decreased ($p < 0.005$). When studying the functional parameters, a significant increase in the FEV1 index and the FEV1/FVC ratio was noted against the background of 12 months of Dupilumab therapy, it is worth noting that the increase in FEV1 was 390 ml. When assessing the volume of basic therapy, it was determined that all respondents received high-dose ICS/DDBA therapy. Additional therapy with Tiotropium bromide was detected in 34% of patients, and antileukotriene drugs were used in 21% of patients. 12 people registered regular intake of SGCS. Against the background of immunobiological therapy with Dupilumab, it was possible to reduce

the volume of basic therapy: DDAX to 14% and antileukotriene drugs to 14%. Complete withdrawal from the use of OCS was achieved in 9 patients. After 12 months of therapy, 3 patients took 2.5 mg of prednisone daily.

Keywords: *severe bronchial asthma, immunobiological therapy, systemic glucocorticosteroids, dupilumab*

For citation: Simonova O. V., Sobko E. A., Demko I. V. Targeted therapy for asthma: from theory to clinical practice. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(4):47–45–52. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-45-52>.

* **Corresponding author:** Olga V. Simonova, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia), 1, Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk Krai, Krasnoyarsk, 660022, Russia. E-mail: olguna24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>.

Введение

Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей и характеризуется возникновением эпизодов бронхообструкции, а также гиперреактивностью дыхательных путей. На данный момент в мире более 300 млн больных БА, в то время как тяжелое течение нозологии регистрируется у 5–10% от числа всех пациентов. [1]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма», тяжелая бронхиальная астма (ТБА) – БА, которая для достижения контроля требует терапии, соответствующей 5 ступени по GINA, при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят в потере контроля симптомов БА, или астма остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (средние или высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА и/или АЛР, и/или ДДАХ, и/или системными глюкокортикостероидами (СГКС), и/или препаратами иммунобиологической терапии [2]. Стоит отметить, что в 40% случаев течение БА остается неконтролируемым, несмотря на должный объем получаемой базисной терапии [3]. Пациенты с неконтролируемым течением ТБА развивают серьезные обострения, требующие применения СГКС и/или госпитализации, что прямо пропорционально увеличивает риски инвалидизации, формирования осложнений и, как следствие, фатальных исходов [4].

Определение фенотипов и эндотипов заболевания приобретает обязательное значение в связи с прогрессом в области персонализированных подходов к лечению БА и появлением иммунобиологических препаратов. У большинства пациентов определяется Т2-ассоциированная БА, в механизме реализации которой ключевую роль играют Т-хелперы 2-го типа (Th2), а также IL-5, IL-4 и IL-13. Помимо Т-хелперов 2 типа, значительный вклад в развитие воспаления вносят врожденные лимфоидные клетки 2-й группы (ILC-2). Они, взаимодействуя с эпителиальными аларминами (IL-25, IL-33 и TSLP), индуцируют продукцию IL-5 и IL-13 [5], способствуя рекрутингу эозинофилов в эпителий дыхательных путей.

Основными маркерами Т2-эндотипа астмы являются эозинофилы периферической крови > 150 кл/мкл, уровень общего IgE > 75 МЕ/мл и уровень FeNO выдыхаемого воздуха > 20 ppb [6].

Комбинация ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) остается наиболее оптимальным

методом терапии БА. В первую очередь, при недостижении контроля на фоне стандартного объема терапии, соответствующего V ступени согласно КР МЗ РФ «Бронхиальная астма» 2024 г., следует исключить такие факторы, как несоблюдение режима лечения, низкую приверженность, неправильную технику ингаляции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний, пассивное или активное курение [7]. Если после коррекции модифицируемых факторов достижения контроля также не удастся достичь, только в том случае пациентам требуется назначение высоких доз ИКС/ДДБА или добавления третьего контролирующего препарата [8]. Вместе с тем, для пациентов с неконтролируемой ТБА по-прежнему широко применяется краткосрочная или поддерживающая терапия СГКС. По оценкам современных авторов, у 30 % больных с тяжелым течением астмы терапия СГКС применяется в дополнение к стандартному объему терапии ИГКС с целью поддержания приемлемого уровня контроля над симптомами заболевания [9]. Длительный прием СГКС связан с увеличением экономического бремени на систему здравоохранения [10]. Несмотря на эффективность СГКС при ТБА, их применение связано с развитием множественных системных побочных действий, включая увеличение массы тела, развитие метаболического синдрома, сахарного диабета, остеопороза, глаукомы, депрессии и тревожного расстройства [11].

Таким образом, в течение многих лет существовала потребность в методах лечения БА, которые могут улучшить контроль над заболеванием и при этом привести к устойчивому снижению потребности в СГКС.

Биологические препараты произвели революцию в терапии ТБА, воздействуя на ключевые иммунные медиаторы воспаления. С начала 2000-х гг. было одобрено несколько моноклональных антител: омализумаб (анти-IgE) был впервые одобрен в 2003 г. для лечения аллергической астмы [12], за ним последовали ингибиторы пути IL-5 (меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб) для лечения эозинофильной астмы [13] и, совсем недавно, дупилумаб (анти-рецептор α IL-4) [14] и тезепелумаб (анти-TSLP) [15]. Представленные биологические препараты продемонстрировали хорошую клиническую эффективность: значительно снизили частоту тяжелых обострений и улучшили функциональные параметры среди пациентов ТБА [16]. Дупилумаб представляет собой иммунобиологический препарат, блокирующий передачу сигналов цитокинов IL-4 и IL-13, которые играют ключевую роль в Т2-за-

висимом воспалении при БА. С клинической точки зрения дупилумаб является весьма перспективным вариантом лечения больных ТБА, сопровождающейся эозинофильным воспалением, аллергической сенсibilизацией или стероидозависимым течением нозологии [17].

Цель исследования – оценка динамики клинико-функциональных показателей у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне получения стандартной терапии V ступени в сочетании с генно-инженерной биологической терапией.

Методы и материалы

На базе легочно-аллергологического центра КГБУЗ ККБ № 1 г. Красноярск проводилось открытое наблюдательное одноцентровое проспективное исследование, которое включало в себя 66 больных бронхиальной астмой тяжелой степени. Среди исследуемых пациентов женщины встречались в 75 % (46 человек), мужчины в 25 % (17 человек) случаев; медиана возраста составила 55 [48;62] лет, давность заболевания 21 [14,5; 34] год и возраст дебюта соответствовал 34 [30,5; 50] годам. На основании наличия частых обострений БА, требующих госпитализации или введения СГКС; уровня эозинофилов периферической крови более 150 кл/мкл, но менее 1500 кл/мкл; уровня FeNO более 20 ppb пациентам был назначен иммунобиологический препарат, направленный против IL4/IL13- Дупилумаб. У 6 (9%) пациентов срок лечения иммунобиологическим препаратом Дупилумаб составил 4 года, у 13 (20%) пациентов – 3 года, 28 (42%) больных получали генно-инженерную биологическую терапию в течение 2 лет и 19 (29%) человек в течение 12 месяцев.

Дизайн исследования был одобрен на очередном заседании локального этического комитета КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск, и локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Протокол № 122/2023 от 29 ноября 2023 г.). Пациенты получали лекарственные препараты как региональные или федеральные льготополучатели. Все респонденты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: БА тяжелой степени; объем базисной терапии, соответствующей V ступени ФКР «Бронхиальная астма», высокая приверженность пациентов в отношении базисной терапии, правильная техника ингаляции, возраст ≥ 18 –70 лет, отказ от курения, согласие пациента на участие в исследовании, способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии невключения: паразитарная инвазия в течение предшествующих 6 месяцев, течение бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести, детский возраст (<18 лет), туберкулез легких (активная и неактивная форма), ХОБЛ, злокачественные новообразования, беременные и кормящие грудью женщины, тяжелая сердечная, почечная и

печеночная недостаточности, отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам были определены маркеры Т2-воспаления: уровень эозинофилов периферической крови, аллергообследование (кожные пробы и/или специфические IgE), уровень FeNO в выдыхаемом воздухе, концентрация общего IgE в сыворотке периферической крови, анализ сопутствующих заболеваний.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось с помощью аппарата для исследования функции внешнего дыхания «Jaeger» (США), который отражает ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, отношение ОФВ1/ФЖЕЛ. Спирометрия выполнена согласно методическим рекомендациям «Спирометрия 2023», утвержденных Российским Респираторным Обществом, Российской ассоциацией специалистов функциональной диагностики и Российским научным медицинским обществом терапевтов. Результат считался положительным при увеличении уровня ОФВ1 более 12% и 200 мл, а также свидетельствовал об обратимости бронхиальной обструкции [18].

Для оценки уровня контроля использовались следующие опросники:

- АСТ (AsthmaControlTest) – опросник, позволяющий оценивать контроль БА за последние 4 недели. Общий балл является суммой ответов на все вопросы: 25 баллов – полный контроль над астмой за последние 4 недели; 20–24 балла – хороший контроль, но не полный; 19 баллов и меньше – неконтролируемая астма.

- ACQ-5 (AsthmaControlQuestionnaire -5) – опросник, позволяющий оценивать контроль БА и прогнозировать риск обострений в ближайшем и отдаленном будущем. Общий балл определяется как среднее арифметическое для 5 ответов: 0,0–0,75 – хороший контроль, низкий риск обострения; 0,75–1,5 – промежуточный контроль; >1,5 – неконтролируемая астма, высокий риск обострения.

Всем респондентам был исследован клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы на автоматическом гематологическом анализаторе (модель – Sysmex XT 2000). Оценивались абсолютное (109/л) и относительное (%) количество эозинофилов.

Уровень FeNO в выдыхаемом воздухе измерялся при помощи портативного ручного монитора окиси азота в выдыхаемом воздухе NObreath. Уровень FeNO ≥ 20 ppb является характерным биомаркером активного эозинофильного воспаления.

Статистическая обработка была выполнена с помощью программ MicrosoftOfficeExcel 2016 и Statistica 13.3. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. Анализ на нормальность распределения проводился по методу Колмогорова–Смирнова и с использованием крите-

рия Шапиро–Уилка, все данные имели ненормальное распределение. Сравнительный анализ групп по количественным признакам провели с использованием непараметрического критерия Уилкоксона, ($p < 0,05$).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с ТБА представлена в табл. 1. Аллергический фенотип БА регистрировался у 49 (74%) больных, неаллергический фенотип был определен у 17 (26%) пациентов. Всего 27% пациентов имели нормальный показатель ИМТ в то время как избыточная масса тела определялась у 43% респондентов, а ожирение – у трети больных. В структуре коморбидной патологии преобладали аллергический ринит (44%) и

хронический полипозный риносинусит (41%), непереносимость НПВП регистрировалась у 19,6% пациентов, а ГЭРБ лишь у 7,5% больных ТБА. У всех пациентов определялись маркеры Т2-иммунного ответа, у 70% респондентов регистрировали 2 и более маркера. Так, на момент включения в исследование ни у кого из пациентов не определялись эозинофилы периферической крови в количестве более 1500 кл/мкл (Ме составила 376 кл/мкл), через 12 месяцев терапии препаратом Дупилумаб всего у 2 человек уровень эозинофилов крови составлял более 1500 кл/мкл. У 40 % больных регистрировался уровень FeNO выдыхаемого воздуха более 20 ppb, медиана которого составила 18 ppb. Уровень общего IgE больше верхней границы референса фиксировался у всех респондентов (Ме 175 Ме/мл).

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ТБА
Table 1
Clinical characteristics of TB patients

Показатель		Значение
Фенотип	Аллергический, абс (%)	49 (74%)
	Неаллергический, абс (%)	17 (26%)
Пол	Женщины, абс (%)	46 (75%)
	Мужчины, абс (%)	17 (25%)
Возраст, годы Ме[Q ₁ ;Q ₃]		55 [48;62]
Длительность заболевания, годы Ме [Q ₁ ;Q ₃]		21 [14,5;34]
Возраст дебюта заболевания, годы Ме [Q ₁ ;Q ₃]		34 [30,5;50]
ИМТ кг/м ² Ме [Q ₁ ;Q ₃]		28,4 [24; 30]
Избыточная масса тела, абс (%)		28 (43%)
Ожирение, абс (%)		20 (30%)
Сопутствующие патологии		
Аллергический ринит, абс (%)		44 (66,6%)
Неаллергический ринит, абс (%)		2 (3%)
Непереносимость НПВП, абс (%)		13 (19,6%)
ГЭРБ, абс (%)		5 (7,5%)
ХПРС, абс (%)		41 (62,1%)
Маркеры Т2-иммунного ответа		
Эозинофилы периферической крови, абс Ме [Q ₁ ;Q ₃]		376 [120; 650]
FeNO выдыхаемого воздуха, ppb Ме [Q ₁ ;Q ₃]		18 [10;32]
Уровень общего IgE, МЕ/мл Ме [Q ₁ ;Q ₃]		175 [105; 354]

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ХПРС – хронический полипозный риносинусит, избыточная масса тела ИМТ = 25,0–29,9 кг/м²; Ожирение ИМТ>30 кг/м².

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели больных ТБА
Table 1
Clinical and functional indicators of TB patients

Показатель	До начала терапии	Через 12 месяцев терапии	Значимость различий
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Количество дневных приступов, р/сутки	4,0 [3,0; 7,0]	1,0 [0,0; 1,5]	p<0,005
Количество ночных приступов, р/сутки	2,0 [1,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	p<0,005
Потребность в КДБА, р/сутки	5,0 [2,0; 12,0]	1,0 [0,0; 2,0]	p<0,005
Количество госпитализаций, р/год	3,0 [1,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]	p<0,005
Количество обращений в поликлинику, р/год	2,0 [1,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]	p<0,005
АСТ-тест, балл	15 [12,0; 18,0]	24 [21,0; 25,0]	p<0,005
АСQ-5, балл	3,0 [2,0; 4,0]	0,2 [0,0; 0,6]	p<0,005
ОФВ ₁ , %	70 [65,2; 82,4]	79,00 [69,8; 86,5]	p<0,005
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	63,2 [61,3; 74,0]	69,5,00 [65,4; 78,2]	p=0,02

Примечание: р* – различия между группами по количественным признакам проводили с использованием критерия Уилкоксона (p<0,05).

Результаты клинико-функциональных показателей пациентов, включенных в исследование представлены в табл. 2. На момент назначения генно-инженерной терапии все пациенты имели ежедневные симптомы БА, что обеспечивало регулярную потребность в КДБА. Клинические симптомы были объективизированы тестами АСТ и АСQ-5, результаты которых так же подтверждали отсутствие контроля БА (Медиана АСQ-5 – 3 балла, АСТ-теста – 15 баллов). Через 12 месяцев применения дополнительной терапии снизилось количество приступов и потребности в скоромощных препаратах (p<0,005). Вместе с тем, статистически значимо снизилось количество госпитализаций и дополнительных обраще-

ний в поликлинику (p<0,005). При изучении функциональных показателей было отмечено значимое увеличение показателя ОФВ₁ и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ на фоне 12 месяцев терапии Дупилумабом, стоит отметить, что прирост ОФВ₁ составил 390 мл (табл. 2).

При оценке объема базисной терапии было определено, что все респонденты получали терапию высокими дозами ИГКС/ДДБА. Дополнительная терапия препаратом Тиотропия бромид была определена у 34%, антилейкотриеновые препараты применяли 21% больных. Стоит отметить, что у 12 человек регистрировался регулярный прием СГКС. Так, 8 пациентов принимали ежедневно 10 мг преднизолона, 4 человека 5 мг преднизолона (рис. 1).

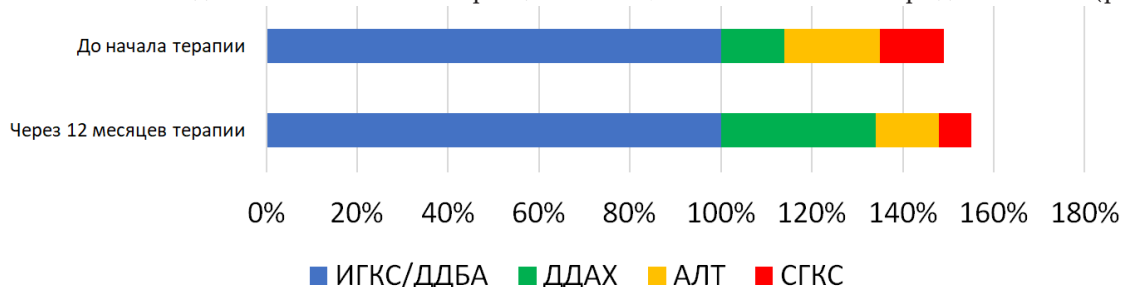


Рис. 2. Структура изменения терапии СГКС на фоне иммунобиологической терапии
Fig. 2. Structure of changes in SGCS therapy against the background of immunobiological therapy

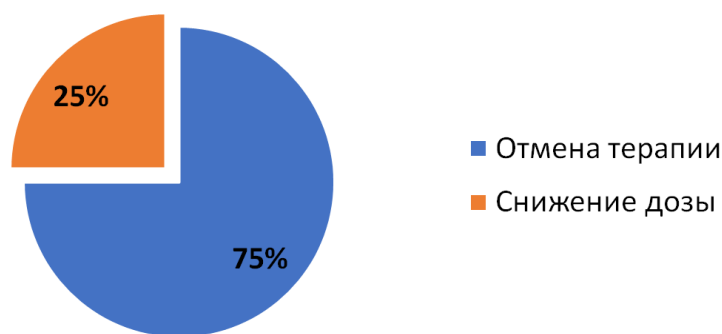


Рис. 2. Структура изменения терапии СГКС на фоне иммунобиологической терапии
Fig 2. Structure of changes in SGCS therapy against the background of immunobiological therapy

Обсуждение

За последние десятилетия фенотипирование БА позволило глубже понять молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза заболевания. Благодаря усилиям исследователей были разработаны биологические препараты, точно воздействующие на ключевые молекулы Т2-воспаления, такие как анти-IgE, анти-ИЛ-5 и анти-рецепторы ИЛ-5. Среди них дупилумаб демонстрирует высокую эффективность в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, а также при хроническом риносинусите с полипами в носу [19].

Проведенное нами исследование демонстрирует высокую эффективность иммунобиологической терапии препаратом Дупилумаб в реальной клинической практике. Так, исследуется влияние препарата на снижение частоты обострений, улучшение показателей контроля над заболеванием, улучшение функции внешнего дыхания, а также возможность снижения объема базисной терапии, среди обычных больных ТБА, вне строгих условий рандомизированных исследований. Полученные данные позволяют расширить знания о целесообразности применения Дупилумаба в реальной врачебной практике терапии ТБА.

Согласно полученным данным, спустя 12 месяцев дополнительной иммунобиологической терапии препаратом Дупилумаб всем пациентам удалось достичь хорошего контроля над симптомами БА (АСQ5 < 1 балла, АСТ-тест > 20 баллов). Удалось полностью отказаться от приема СГКС в 75% случаев. Пациенты продемонстрировали значимое улучшение функциональных показателей, так, уровень ОФВ1 увеличился на 390 мл, что значительно улучшило качество жизни больных.

Аналогичные результаты были получены в работе S. Wenzel et al. (2016), в которой изучалась эффективность дупилумаба у взрослых больных ТБА. Исследование включало 104 пациента, получавших дупилумаб (300 мг) или плацебо в течение 12 недель. На фоне терапии дупилумабом отмечалось значимое снижение частоты обострений и

потребности в КДБА, а также улучшились показатели ОФВ1 и уровень контроля над клиническими симптомами согласно шкале АСQ-5 [20].

К. Rabe et al. (2018) оценили, снижает ли лечение дупилумабом потребность в СГКС [21]. Это международное исследование было проведено с участием 210 больных ТБА, которые регулярно принимали СГКС в качестве поддерживающей терапии. Пациенты получали терапию дупилумабом (300 мг) или плацебо каждые 2 недели в течение 24 недель. Анализ показал, что у пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с группой плацебо, наблюдалось снижение частоты использования СГКС без потери контроля над астмой, а также снижение частоты обострений астмы и улучшение функции легких. У пациентов с БА и повышенным уровнем эозинофилов в крови (≥ 300 клеток/мкл) частота обострений при лечении дупилумабом снизилась на 71 %.

Анализ долгосрочных клинических эффектов продемонстрировал сохранение контроля над симптомами БА, отсутствие обострений, требующих госпитализации или приема СГКС, а также возможности отказа от регулярного приема СГКС.

Заключение

Таким образом, применение иммунобиологической терапии препаратом Дупилумаб в реальной клинической практике демонстрирует высокую клиническую эффективность в виде снижения потребности в КДБА, снижения количества обострений, требующих введения СГКС или госпитализации, а также улучшение функциональных показателей. В течение первых 12 месяцев терапии удалось отменить СГКС в 75% случаев, снизить дозу удалось у четверти пациентов. Вместе с тем, через 24 месяца терапии лишь один пациент сохранил потребность в регулярном приеме СГКС, но снизил дозу преднизолона до 1,25 мг один раз в 2 суток. Назначение персонализированной терапии позволяет снизить бремя заболевания на пациента, тем самым улучшая качество жизни больных.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Исследование получило поддержку фонда РНФ и ККФН № 25-25-20142.

Funding

The research was supported by the Russian Science Foundation and Krasnoyarsk Regional Science Foundation № 25-25-20142.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

1. Caminati M., Morais-Almeida M., Bleecker E. et al. Biologics and global burden of asthma: a worldwide portrait and a call for action // *World Allergy Organ. J.* 2021. Vol. 14, № 2. P. 100502. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100502>.
2. Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Бронхиальная астма», 2024 г. URL: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf> (дата обращения: 05.02.26).
3. Stone B., Davis J. R., Trudo F. et al. Characterizing patients with asthma who received Global Initiative for Asthma steps 4-5 therapy and managed in a specialty care setting // *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(1):27–35. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4094>.
4. O'Byrne P., Fabbri L. M., Pavord I. D. et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 54, № 1. P. 1900491. <https://doi.org/10.1183/13993003.00491-2019>.
5. Wallrapp A., Riesenfeld S. J., Burkett P. R., Kuchroo V. K. Type 2 innate lymphoid cells in the induction and resolution of tissue inflammation // *Immunol. Rev.* 2018. Vol. 286, № 1. P. 53–73. <https://doi.org/10.1111/imr.12702>.
6. Hammad H., Lambrecht B. N. The basic immunology of asthma // *Cell.* 2021. Vol. 184, № 6. P. 1469–1485. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.01>.
7. Blaiss M. S., Castro M., Chipps B. E. et al. Guiding principles for use of newer biologics and bronchial thermoplasty for patients with severe asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017. Vol. 119, № 6. P. 533–540. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.09.058>.
8. Hekking P. P., Wener R. R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 135, № 4. P. 896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
9. Chung K. F., Wenzel S. E., Brozek J. L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Respir J.* 2014. Vol. 43, № 2. P. 343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
10. Ramsahai J. M., Wark P. A. Appropriate use of oral corticosteroids for severe asthma // *Med J Aust.* 2018. Vol. 209. P. S18–21.
11. Price D. B., Trudo F., Voorham J. et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study // *J Asthma Allergy.* 2018. Vol. 11. P. 193–204.
12. D'Amato G. Therapy of allergic bronchial asthma with omalizumab—an anti-IgE monoclonal antibody // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2003. Vol. 3, № 2. P. 371–376. <https://doi.org/10.1517/eobt.3.2.371.21154>.
13. Lombardi C., Comberiati P., Ridolo E. et al. Anti-IL-5 pathway agents in eosinophilic-associated disorders across the lifespan. *Drugs.* 2024. Vol. 84, № 6. P. 661–684. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02037-0>.
14. Silva J.-P., Vetterlein O., Jose J. et al. The S228P mutation prevents in vivo and in vitro IgG4 Fab-arm exchange as demonstrated using a combination of novel quantitative immunoassays and physiological matrix preparation // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290, № 9. P. 5462–5469. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.600973>.
15. Ridolo E., Pucciarini F., Nizi M. C. et al. Mabs for treating asthma: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab. Milan, Italy: Taylor and Francis. 2020. Vol. 16, № 10. P. 2349–2356. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1753440>.
16. Kolkhir P., Akdis C. A., Akdis M. et al. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2023. Vol. 22, № 9. P. 743–767. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00750-1>.
17. Ricciardolo F. L. M., Bertolini F., Carriero V. The role of dupilumab in severe asthma // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9, № 9. P. 1096. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091096>.
18. Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Спирометрия», 2023 г. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1 (дата обращения: 05.02.26).
19. Ricciardolo F. L. M., Bertolini F., Carriero V. The Role of Dupilumab in Severe Asthma // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9. P. 1096. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091096>.
20. Wenzel S., Castro M., Corren J. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: A randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial // *Lancet.* 2016. Vol. 388. P. 31–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5).
21. Rabe K. F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. P. 2475–2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>.

References

1. Caminati M., Morais-Almeida M., Bleecker E. et al. Biologics and global burden of asthma: a worldwide portrait and a call for action. *World Allergy Organ. J.* 2021;14(2):100502. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100502>.
2. Federal clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Bronchial asthma», 2024. URL: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf> (accessed: 05.02.26). (In Russ.).
3. Stone B., Davis J. R., Trudo F. et al. Characterizing patients with asthma who received Global Initiative for Asthma steps 4-5 therapy and managed in a specialty care setting. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(1):27–35. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4094>.
4. O'Byrne P., Fabbri L. M., Pavord I. D. et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2019;54(1):1900491. <https://doi.org/10.1183/13993003.00491-2019>.
5. Wallrapp A., Riesenfeld S. J., Burkett P. R., Kuchroo V. K. Type 2 innate lymphoid cells in the induction and resolution of tissue inflammation. *Immunol. Rev.* 2018;286(1):53–73. <https://doi.org/10.1111/imr.12702>.
6. Hammad H., Lambrecht B. N. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021;184(6):1469–1485. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.01>.
7. Blaiss M. S., Castro M., Chipps B. E. et al. Guiding principles for use of newer biologics and bronchial thermoplasty for patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):533–540. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.09.058>.
8. Hekking P. P., Wener R. R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
9. Chung K. F., Wenzel S. E., Brozek J. L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
10. Ramsahai J. M., Wark P. A. Appropriate use of oral corticosteroids for severe asthma. *Med J Aust.* 2018;209:S18–21.
11. Price D. B., Trudo F., Voorham J. et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018;11:193–204.

12. D'Amato G. Therapy of allergic bronchial asthma with omalizumab – an anti-IgE monoclonal antibody. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2003;3(2):371–376. <https://doi.org/10.1517/eobt.3.2.371.21154>.
13. Lombardi C., Comberlati P., Ridolo E. et al. Anti-IL-5 pathway agents in eosinophilic-associated disorders across the lifespan. *Drugs*. 2024;84(6):661–684. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02037-0>.
14. Silva J.-P., Vetterlein O., Jose J. et al. The S228P mutation prevents in vivo and in vitro IgG4 Fab-arm exchange as demonstrated using a combination of novel quantitative immunoassays and physiological matrix preparation. *J. Biol. Chem.* 2015;290(9):5462–5469. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.600973>.
15. Ridolo E., Pucciarini F., Nizi M. C. et al. Mabs for treating asthma: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab. Milan, Italy: Taylor and Francis. 2020;16(10):2349–2356. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1753440>.
16. Kolkhir P., Akdis C. A., Akdis M. et al. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2023;22(9):743–767. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00750-1>.
17. Ricciardolo F. L. M., Bertolini F., Carriero V. The role of dupilumab in severe asthma. *Biomedicines*. 2021;9(9):1096. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091096>.
18. Federal clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Spirometry”, 2023. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1 (accessed: 05.02.26). (In Russ.).
19. Ricciardolo F. L. M., Bertolini F., Carriero V. The Role of Dupilumab in Severe Asthma. *Biomedicines*. 2021;9:1096. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091096>.
20. Wenzel S., Castro M., Corren J. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: A randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388:31–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5).
21. Rabe K. F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:2475–2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>.

Список условных сокращений

БА — бронхиальная астма, ТБА — тяжелая бронхиальная астма, СГКС — системные глюкокортикостероиды, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за одну секунду, АЛТ — антилейкотриены, ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия, ДДАХ — длительно действующие антихолинергики, ДДБА — длительно действующие бета-агонисты, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ФЖЕЛ — максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха.

Информация об авторах

Симонова Ольга Витальевна, аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия), врач – аллерголог отделения аллергологии, Краевая клиническая больница (Красноярск, Россия), olguna24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>; **Собко Елена Альбертовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, (Красноярск, Россия), заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница» (Красноярск, Россия), sobko29@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; **Демко Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия), заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница» (Красноярск, Россия), demko64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>.

Information about authors

Olga V. Simonova, postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Immunology, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia), Allergologist, Department of Allergology, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital (Krasnoyarsk, Russia), olguna24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>; **Elena A. Sobko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia); Head of Allergology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital (Krasnoyarsk, Russia), sobko29@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; **Irina V. Demko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department Hospital Therapy and Immunology, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia); Head of the Lung and Allergy Center, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, (Krasnoyarsk, Russia), demko64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>.



Клиническая лекция
УДК 616-002.582 :378.147
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-53-60>

САРКОИДОЗ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

А. А. ВИЗЕЛЬ, И. Ю. ВИЗЕЛЬ

Казанский государственный медицинский университет,
Казань, Россия

Поступила в редакцию 08.11.2025; одобрена после рецензирования 12.01.2026; принята к публикации 02.02.2026

Резюме

Саркоидоз (С.) — системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. В России большим коллективом специалистов различного профиля разработаны клинические рекомендации. Первичная диагностика С. требует разносторонних лабораторных и инструментальных исследований, имидж-диагностики, а лечение рекомендуется только при прогрессии и угрожающем течении заболевания. Проявления С. широко варьируются от острого до бессимптомного течения. До 70% случаев сопровождаются спонтанными ремиссиями, но в 10–15% возможно развитие фиброза. К опасным вариантам течения С. относят кардиосаркоидоз, саркоидоз нервной системы, саркоидоз глаз. При стабильном состоянии возможно длительное применение альфа-токоферола и пентоксифиллина. Препаратами первой линии при прогрессирующем саркоидозе признаны системные глюкокортикостероиды при стартовой дозе не ниже 20 мг в сутки и длительности не менее 10–12 месяцев. В то же время эта терапия чаще сопровождается рецидивами, а малые дозы и короткие курсы чаще впоследствии приводят к фиброзу. Препаратами второй линии считается метотрексат, но также лефлуномид, азатиоприн, микофенолат, циклофосфан. Препаратами третьей линии являются адалимумаб и инфликсимаб, но они сами способны вызывать саркоидные реакции. При рефрактерном и рецидивирующем течении используются эфферентные методы терапии. Авторы лекции приглашают читателей к обсуждению обновленной версии клинических рекомендаций, доступной на сайте Российского респираторного общества, для продолжения работы над ними.

Ключевые слова: саркоидоз, клинические рекомендации, диагностика, лечение

Для цитирования: Визель А. А., Визель И. Ю. Саркоидоз (клиническая лекция). *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2025;104(4):53–60. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-53-60>.

* **Автор для переписки:** Александр Андреевич Визель, Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49. E-mail: lordara@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>.

Clinical lecture

SARCOIDOSIS (CLINICAL LECTURE)

ALEXANDER A. VIZEL, IRINA YU. VIZEL

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The article was submitted 08.11.2025; approved after reviewing 12.01.2026; accepted for publication 02.02.2026

Summary

Sarcoidosis (S) is a systemic inflammatory disease of unknown etiology characterized by the formation of noncaseating granulomas, multisystemic organ involvement, and T-cell activation at the site of granulomatous inflammation with the release of various chemokines and cytokines. In Russia, a large team of specialists in various fields has developed clinical guidelines. Primary diagnosis of S. requires comprehensive laboratory and instrumental studies, including imaging diagnostics, and treatment is recommended only in cases of disease progression and a life-threatening course. Symptoms of S. vary widely, from acute to asymptomatic. Spontaneous remissions occur in up to 70% of cases, but fibrosis may develop in 10–15%. Dangerous variants of S. include cardiac sarcoidosis, sarcoidosis of the nervous system, and sarcoidosis of the eyes. In stable cases, long-term use of alpha-tocopherol and pentoxifylline is possible. Systemic glucocorticosteroids are considered first-line treatment for progressive sarcoidosis, with a starting dose of at least 20 mg per day and a duration of at least 10–12 months. However, this therapy is more often associated with relapses, and low doses and short courses more often lead to subsequent fibrosis. Second-line treatments include methotrexate, but also leflunomide, azathioprine, mycophenolate, and cyclophosphamide. Third-line treatments include adalimumab and infliximab, but they themselves can cause sarcoid reactions. In refractory and recurrent cases, efferent therapies are used. The authors invite readers to discuss the updated version of clinical guidelines, available on the website of the Russian Respiratory Society to continue working on them.

Keywords: sarcoidosis, clinical guidelines, diagnosis, treatment

For citation: Vizel A. A., Vizel I. Yu. Sarcoidosis (clinical lecture). *New St. Petersburg Medical Records.* 2025;104(4):53–60. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-53-60>.

* **Corresponding author:** Alexander A. Vizel, Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerova St., 49. E-mail: lordara@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>.

Ленинградская (а ныне Санкт-Петербургская) школа респираторной медицины XX в. была создана яркими представителями своей профессии, такими как Ф. Г. Углов, Н. В. Путов, А. Н. Кокосов, Н. И. Егурнов, Р. Ф. Клемент и другие. В этом ряду яркий след оставил Глеб Борисович Федосеев, опередивший на четверть века в своих работах международных экспертов по бронхиальной астме. Мне довелось быть слушателем на его клинических разборах по бронхиальной астме, в которых принимали участие не только терапевты (специальности «пульмонолог» тогда еще не было), но и психолог и биохимик. Становились понятными такие варианты бронхиальной астмы, как истероподобная, неврозоподобная или холинергическая и другие, терапия которых не всегда укладывается в прокрустово ложе фармакологического алгоритма. Столь же внимателен и глубок был Глеб Борисович, как ученый, который на диссертационном совете мог принимать спорные гипотезы, которые не всегда укладывались в догмы других клинических школ. Два года ординатуры в Ленинграде дали фундамент на всю дальнейшую профессиональную жизнь – от лекций француза Поля Садуля по ночному апноэ (тогда еще неведомому синдрому) до широкой палитры аритмий сердца на цикле М. С. Кушаковского, от функционального сопровождения операций на сердце и легких до математической обработки электрокардиограмм (то, что сейчас называют системами поддержки принятия решений, СППВР). В палисаднике у 6-этажного корпуса НИИ пульмонологии меня встречали голодные пациенты. Именно так состоялся мой первый контакт с больными саркоидозом, которые находились на разгрузочной диетотерапии (РДТ), на лечебном голодании под руководством автора первых отечественных руководств по диссеминированным и интерстициальным заболеваниям легких — М. М. Ильковича. И речь сегодня пойдет о саркоидозе, пониманию которого я обязан профессорам М. М. Ильковичу и Е. И. Шмелеву — настоящим старшим наставникам, которые определили пульмонологическое направление изучения саркоидоза (до этого исследования саркоидоза вели преимущественно фтизиатры, такие как академик А. Г. Хоменко и профессор С. Е. Борисов). Путь к пониманию саркоидоза соавтора этой лекции был чуть короче, но привел ее к докторской диссертации под руководством Е. И. Шмелева, который дал молодой ученой свободу в наборе и интерпретации данных о саркоидозе словами Булата Окуджавы:

*«Каждый слышит, как он дышит.
Как он дышит, так и пишет,
не стараясь угодить...
Так природа захотела.
Почему?
Не наше дело.
Для чего?
Не нам судить».*

Саркоидоз (С.) — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. Чаще он поражает людей молодого и среднего возраста и проявляется двусторонней внутригрудной лимфаденопатией, поражением легких, глаз и кожи. Реже вовлекаются печень, селезенка, лимфатические узлы, слюнные железы, сердце, нервная система, мышцы, кости и другие органы. Часто наблюдаемыми иммунологическими признаками С. являются угнетение кожной гиперчувствительности замедленного типа и повышенный иммунный ответ Th1 в очагах заболевания. Могут также быть обнаружены циркулирующие иммунные комплексы, а также признаки гиперактивности В-клеток [1].

В ходе обсуждения этиологии и патогенеза саркоидоза сформировалась следующая позиция: причиной развития эпителиоидноклеточной гранулематозной реакции является попадание антигена в организм генетически предрасположенного человека. Гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма восприимчивости организма к развитию саркоидоза изучены в сотнях исследований — часто это гены, кодирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II класса. При синдроме Лефгрена определяются мутации в генах CC10, MMP9, FCGR3A. Тяжесть течения саркоидоза может зависеть от мутаций в генах Fas. Однонуклеотидные полиморфизмы генов NOD2-рецепторов выявлены при развитии саркоидоза в детском возрасте. Полный перечень генов и их аллелей гораздо шире.

К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относят присутствие ряда бактерий — микобактерий туберкулеза с измененными свойствами (ревертантов, которые при этом не вызывают развитие туберкулеза), пропионовых бактерий (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*), возбудителя болезни Лайма *Borrelia burgdorferi* и некоторых других. Это очень важно для понимания лечения этого заболевания, основные положения которого были заложены еще в 1999 г. [2].

В отдельных публикациях можно встретить рассуждения об аутоиммунных процессах при саркоидозе. Это очень тонкий момент. При аутоиммунном заболевании подавление патологической иммунновоспалительной реакции оправдано с момента выявления, поскольку предупреждает развитие тяжелых необратимых изменений в различных органах. Признаки аутоиммунного заболевания саркоидоз обретает на поздних стадиях, когда провоцирующий антиген остается в организме. Саркоидоз следует рассматривать как заболевание, связанное с дисфункцией иммунных клеток, прово-

цируемое у восприимчивого человека антигеном, который может быть частью микроба, способного к размножению и последующей дегенерации. Иначе говоря, воздействие на иммунную систему на начальном этапе может нарушать естественные механизмы элиминации этого антигена, способствует хронизации заболевания и даже развития фиброза. Гранулемагенный фактор, содержащийся в этом антигене, транслоцируется в рецепторы CD4+ Th1-клеток, где генерирует гранулематозный ответ. Со временем клетки Th1 этой полярности становятся автономными, избегая иммунного подавления со стороны Т-регуляторных клеток. Видимо, здесь таится парадокс применения системных ГКС при саркоидозе, которые дают хороший ответ в активную прогрессирующую фазу и в то же время увеличивают частоту последующих рецидивов, и даже обострений при снижении дозы до минимальной.

На заключительной фазе саркоидоза доминирует клеточный ответ Th1/Th17, когда заболевание переключается на собственные антигены и приобретает черты аутоиммунного заболевания с последующим формированием фиброза. Но при развитии фиброза эффективность ГКС снижается...

Во многих болезнях мы находим аллегории. Во время пандемии COVID-19 стало ясно, что в начале болезни есть «окно», когда можно воздействовать на коронавирус и не мешать организму иммуносупрессорами, раннее необоснованное применение дексаметазона ухудшало прогноз. Но в последующую фазу – цитокинового шторма и падения сатурации — мы боролись с последствиями и гормоны спасали жизнь пациентам с десатурацией. Так, при саркоидозе в начале есть «окно», гораздо большее, чем при COVID-19, когда происходит взаимодействие иммунной системы с антигеном-триггером, и нет причин его подавлять.

Здесь же, разбираясь в патогенезе саркоидоза, уместно обсудить вопрос, который часто задают нам молодые люди: можно ли беременеть при саркоидозе?

Изменение количественных и функциональных характеристик Treg – составляющая патогенеза саркоидного воспаления. Соотношение циркулирующих Treg/Th17 обратно коррелирует с активностью заболевания, снижаясь у пациентов с рецидивирующим саркоидозом легких и возвращаясь к норме после лечения или при ремиссии. У пациентов с активным саркоидозом легких наблюдается снижение выживаемости Treg-клеток и повышенная восприимчивость к апоптозу CD95L. Повышенный апоптоз, вероятно, способствует недостаточной иммуносупрессивной функции Treg-клеток при саркоидозе. У женщин I–II триместров беременности также наблюдалось увеличение количества регуляторных клеток в периферической крови и децидуальной ткани для периферической толерантности. С увеличением синтеза эстрадиола к моменту овуляции происходит увеличение по-

пуляции CD4+CD25+ клеток, усиление экспрессии ими Foxp3 мРНК и выработки хемокинов, способствующих привлечению, созреванию и локальному сохранению Treg клеток. Прогестерон поддерживает расширение и подавляющую функцию Treg во время беременности, сдвиг в сторону противовоспалительного профиля цитокинов и подавление цитотоксичности CD8 + Т-клеток [3, 4].

Все это свидетельствует о том, что сам саркоидоз не является противопоказанием к беременности, и должен в этой ситуации протекать благоприятно, равно как и беременность. Но после родоразрешения и восстановления менструального цикла и гормонального фона нередко встречаются обострения саркоидоза, которые могут быть взяты под контроль в соответствии с действующими протоколами.

Подводя итог разговору о патогенезе саркоидоза, можно сделать заключение, что мы диагностируем последствия сложных иммунных процессов, приводящих к формированию эпителиоидноклеточной неказеифизирующейся гранулемы. Характерная для саркоидоза гранулема возникает в лимфоузлах и внутренних органах при саркоидозе; состоит преимущественно из эпителиоидных клеток с примесью лимфоидных, гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса и «инородных тел». Различают некротические и ненекротические гранулемы. Не некротическая гранулема может состоять из гистиоцитов, эпителиоидных клеток, клеток Пирогова–Лангханса и «инородных тел». В некротической гранулеме при саркоидозе небольшой фибриноидный некроз в центре, а вокруг тот же состав клеток. Саркоидная гранулема, как правило, имеет штампованный вид.

Выявление такой «типичной» гранулемы не позволяет сразу ставить клинический диагноз, поскольку существует так называемая саркоидная реакция с образованием тех же гранул у пациентов с татуировками, имплантатами молочных желез, применением интерферонов при лечении гепатита С, при восстановлении иммунитета при лечении ВИЧ-инфекции, при опухолевых процессах, при обычной вариабельной иммунной недостаточности и ряде других состояний. Только весь комплекс исследований позволяет прийти к клиническому диагнозу.

К созданию федеральных клинических рекомендаций по саркоидозу было привлечено несколько десятков специалистов различного профиля, которые участвовали в написании монографии Российского респираторного общества [5]. В настоящее время в Минздрав России представлена вторая редакция рекомендаций.

Разберем последовательно шаги в диагностике саркоидоза, представленные в этом документе. Выявление саркоидоза в России, в отличие от многих других стран, чаще происходит на ранних стадиях благодаря флюорографическим исследованиям, профосмотрам и диспансеризации населения. Таким путем выявляют бессимптомных больных с лю-

бой стадией саркоидоза, поскольку предложенные стадии лучевые и не всегда совпадают с клинической картиной. Далее в зависимости от стадии (лучевого синдрома) проходит диагностический поиск.

Выявление пациента с жалобами требует от врача знаний этого заболевания. Наиболее частой жалобой считается беспричинная усталость и утомляемость, что привело к созданию специального вопросника по усталости FAS, который был валидирован и в России. В этой ситуации саркоидоз оказывается диагнозом исключения других причин, либо намечается диагностический путь при выявлении изменений при лучевом обследовании органов грудной клетки. Парадоксальным заблуждением в наше время является запрет на богатую кальцием пищу и пищевые добавки с кальцием всем пациентам. Это должно быть обосновано наличием гиперкальциемии и гиперкальцийурии. Анализ крови на содержание витаминов Д и ДЗ в крови часто выявляет их дефицит при саркоидозе, и возможно их назначение для восполнения дефицита (при контроле за уровнем кальция). Широкая промочия темы дефицита витамина Д способствует его бесконтрольному назначению.

Не менее сложным является диагностический путь при нейропатии мелких волокон, которая вызывает сенсорные симптомы — боль, парестезии, синдром беспокойных ног и симптомы автономной дисфункции — гипо- или гипергидроз, диарея или запор, недержание или задержка мочи, парез желудка, сухой синдром, затуманивание зрения, мышечные подергивания, ортостатические нарушения и сексуальная дисфункция. В последнее время при этом синдроме описаны и депрессии.

Сухой кашель может быть проявлением саркоидоза I, II, IV лучевых стадий. Одышка возникает при прогрессии II, III, IV лучевых стадий.

Боль и опухание суставов встречаются при остром и подостром течении саркоидоза, часто в комплексе синдрома Лефгрена (увеличение внутригрудных лимфатических узлов, узловая эритема, лихорадка). Лихорадка также может быть проявлением синдрома Хеефорда–Вальденстрема (увеопаротидной лихорадки).

Жалобы на изменения кожи и осмотр поверхности тела пациента может выявить как саркоидоз кожи (очень многообразные изменения, которые требуют для подтверждения биопсии) и узловатую эритему (преимущественно на голенях), которая не информативна при биопсии, поскольку представляет собой неспецифическое воспаление всех слоев кожи — панникулит. При подозрении на саркоидоз следует осмотреть все зоны рубцов или татуировки у пациента, где могут быть гранулематозные изменения. В наше время мы должны помнить о наличии косметического татуажа бровей, а не только «классической» татуировки на коже. Иногда такая близость татуажа сопровождается поражением глаз в виде вялотекущего увеита.

Важно оценить симметрию лица, поскольку нейросаркоидоз может проявляться односторонним параличом лицевого нерва — параличом Белла.

Грубые изменения кожи лица с нарушением целостности крыльев носа, гиперемией или бурным окрашиванием участков кожи лица развиваются при «ознобленной волчанке» или *lupus pernio*. Это весьма неблагоприятный признак саркоидоза, который часто сочетается с хроническим течением поражения легких, склонностью к интерстициальным изменениям и фиброзу, рефрактерностью к ГКС.

Аускультация и перкуссия информативны только в далеко зашедших случаях — сухие свистящие хрипы при сдавлении бронхов крупными лимфатическими узлами, при развитии интерстициальных изменений и феномен «треска целлофана» или «велкро-хрипы» над средними и нижними отделами легких при развитии фиброза и «сотового легкого».

Аускультация сердца и оценка пульса должны быть с акцентом на оценку ритмичности, учитывая риски нарушений ритма и проводимости при саркоидозе.

Если первые 50 лет истории изучения саркоидоза большое внимание уделялось изменению кожи, то более 100 последних лет большинство исследований были направлены на саркоидоз легких, а последние 10–15 лет — на саркоидоз сердца.

Лучевая диагностика часто оказывается первым инструментальным диагностическим шагом. При выявлении целесообразно провести компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки. Контраст используется только если есть риск или подозрение на тромбоэмболию или онкологическую патологию. Мы стараемся всегда сами смотреть диски и хранить изображения для возможности последующего сравнения при наблюдении. Далеко не всегда пациент делает КТВР в одном месте с описанием у одного специалиста, и пульмонолог берет на себя второе мнение, сравнивая его с мнением рентгенологов. К характерным изменениям относят двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов, двустороннюю диссеминацию, сочетание увеличенных узлов и диссеминации, изменения в легких могут иметь характер «галактик», консолидатов. В конечной стадии развивается фиброз, который может иметь различные преобладающие изменения от прикорневых плотных теней до полостей и сотового легкого. Наличие кальцинатов в лимфатических узлах не исключает саркоидоз.

Лучевые исследования других органов проводятся, если есть веские основания для подтверждения внелегочных изменений. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в сочетании с КТВР позволяет определить очаги метаболической активности, но не позволяет отличить новообразования и другие воспалительные процессы от саркоидоза.

Ультразвуковое исследование печени, селезенки и почек входит в перечень начальных исследований. Обязательно указываются размеры печени и селезенки, внимание также должно быть направлено на выявление кальцинатов и конкрементов. Динамика этих размеров и качественного описания позволяет оценить динамику процесса и показания к лечению.

Иммунодиагностика направлена на исключение туберкулеза. Желательно провести пробу Манту, Диаскинтест, ПЦР-исследование на микобактерии и исследование мокроты (или биопсийного материала), применяют также IGRA-тесты. На этапе постановки диагноза туберкулез следует исключить обязательно.

Клинический анализ крови с лейкоформулой, тромбоцитами и СОЭ проводится на каждом визите. Внимание обращают на динамику количества лимфоцитов и моноцитов.

Также на каждом визите оценивают АлАТ, АсАТ, креатинин и глюкозу крови. Все это важно для контроля переносимости лечения. Кальций крови общий и Са мочи суточный на каждом визите важны как маркеры тяжести течения саркоидоза. Одновременно в крови оценивают 1,25-дигидроксивитамин D3 и 25-ОН-витамин D.

Оценка активности АПФ – ангиотензинпревращающего фермента крови – проводится для оценки активности саркоидоза и ее динамики.

Иммуноглобулины общие А, М, G крови обязательно оценивают при выявлении, чтобы исключить ОВИН (общая вариабельная иммунная недостаточность), если они изначально нормальные, то повторная оценка проводится только по показаниям — по рекомендации иммунолога.

При внутригрудном саркоидозе на каждом визите проводится спирометрия. Важно иметь бланк исследования с кривой и всеми цифрами, и данные сатурации. Желательно отслеживать значения диффузионной способности легких и параметры бодиплетизмографии.

Всем пациентам на каждом визите проводится ЭКГ, обязательно нужны сама кривая и описание для исключения нарушений ритма и проводимости. При выявлении нарушений проводят ЭКГ мониторинг по Холтеру.

Заключение офтальмолога с описанием глазного дна (исключить увеит) необходимо при первом визите и далее один раз в год при хроническом течении саркоидоза.

Если пациенту проведена биопсия, то обязательно оценивают описание препарата, сделанное морфологом. В некоторых случаях нужно быть готовым к пересмотру материала, желательно, чтобы был доступ к стеклам и блоку, которые были подготовлены после биопсии. В анамнезе важно указать метод, посредством которого получен образец ткани. Так, при проведении открытой биопсии легкого сама операция может менять последующие результаты спирометрии. В идеале нужно иметь результат биопсии, чтобы

быть уверенным в наличии типичной гранулемы, в которой нет казеоза и отсутствуют кислотоустойчивые микобактерии. При острых формах саркоидоза с типичной картиной синдромов Лефгрена или Херфордта–Вальденстрема допускается диагностика без проведения биопсии, кроме того, у пациента есть право отказаться от инвазивной процедуры. Врач должен постараться добиться согласия больного на биопсию, если клиническая картина не типична и высока вероятность новообразования или альтернативной причины гранулематоза.

На основании результатов этого первичного комплекса исследований принимается решение о клиническом диагнозе и степени функциональных нарушений, рисков для жизни пациента, а если есть предшествующие данные — то оценивается динамика состояния. Все это необходимо для принятия решения о лечении пациента.

Сам факт выявления саркоидоза не является показанием к началу интенсивной терапии. Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Существует две причины для начала активной терапии саркоидоза — угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни или потеря качества жизни, в остальных случаях рекомендуется активное наблюдение, альфа-токоферол, пентоксифиллин. Примером для начала назначения системных ГКС или иммуносупрессоров может служить нарастание изменений на КТВР в сочетании со снижением ФЖЕЛ и диффузионной способности легких на 10% и более, нарастание гиперкальциемии и гиперкальциурии, спленомегалия. При наличии одного признака из перечисленных необходимо взвесить риски прогрессии саркоидоза с развитием нежелательных реакций, вызванных лечением. Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берет на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение.

Следует особо отметить ведение пациентов с синдромом Лефгрена. Лихорадка, боль в суставах, узловатая эритема существенно нарушают качество жизни больного, что, естественно, мотивирует врача к активной терапии, которая бы облегчила эти страдания. Опыт ревматологов подтверждает высокую эффективность короткого курса преднизолона или аналогов в лечении идиопатической узловатой эритемы. Сходное облегчение можно получить и при синдроме Лефгрена, но такая тактика не может быть рекомендована. Короткие и/или низкодозные курсы преднизолона ухудшают последующий прогноз течения саркоидоза, учащают рецидивы и даже вероятность развития фиброза. Есть прекрасные работы М. Judson, начиная с 1999 г., в которых говорится о естественном течении саркоидоза, в течение года сохраняется шанс спонтанной ремиссии, и короткий курс гормонов нарушает это течение [6].

При синдроме Лефгрена желательнo ограничиться нестероидными противовоспалительными препаратами для снятия симптомов, проводя одновременно терапию пентоксифиллином и витамином Е.

Наш опыт многолетнего применения альфа-токоферола в суточной дозе 400 мг свидетельствует о его безопасности (по данным литературы, эта доза также признана безопасной). Не рекомендуется применявшееся ранее сочетание с витамином А (Аевит), длительное применение которого требует серьезного обоснования. Альфа-токоферол применяется самостоятельно как антиоксидант, либо в сочетании с любыми другими препаратами, рекомендованными при саркоидозе. Саркоидное воспаление и окислительный стресс потенцируют друг друга. Окислительный стресс активирует фактор транскрипции NF- κ B, что приводит к экспрессии цитокинов и хемокинов, что впоследствии приводит к привлечению и активации различных воспалительных клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги. Активация этих клеток вызывает выработку активных форм кислорода (АФК), что может привести к истощению антиоксидантов, окислительному стрессу, еще больше стимулируя этот порочный круг окислительного стресса и воспаления [7]. Следует объяснять пациенту, что это не пищевая добавка (пациенты под влиянием альтернативной информации из интернета приобретают дорогие импортные добавки), и доказательная база (пусть минимальная с точки зрения клинического фармаколога) есть именно для лекарственных форм препарата альфа-токоферол.

Пентоксифиллин применяется как ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) — в открытых наблюдательных исследованиях было показано, что пентоксифиллин подавляет высвобождение ФНО- α из альвеолярных макрофагов, выделенных при бронхоальвеолярном лаваже у больных активным саркоидозом, его клинический эффект был показан в зарубежных и отечественных исследованиях. Препарат применяется *per os* обычно в дозе 600 мг в сутки, более высокие дозы также применялись, но переносимость их ниже. Длительность применения как витамина Е, так и пентоксифиллина не ограничена, и обычно составляет не менее одного года (в отдельных работах показаны их эффективность и безопасность при многолетнем применении).

Мы подошли к такой точке ведения пациентов, когда врач принимает решение о продолжении лечения. Если достигнута ремиссия, то вполне логично завершение лечения, но мы в своей практике еще на год рекомендуем прием альфа-токоферола. Далее возможны три ситуации.

Первая из них, например, по лучевой картине у пациента саркоидоз 2 стадии, но при этом спирометрия в пределах нормы (либо отклонения минимальные и не прогрессируют) и нет критических

отклонений в результатах лабораторных исследований. Наш опыт показывает (и это соответствует международным рекомендациям), что такие пациенты не требуют назначения гормонов или цитостатиков, но должны находиться под регулярным наблюдением пульмонолога, знающего саркоидоз. В нашем случае они получают витамин Е с пентоксифиллином или без него.

Вторая ситуация — прогрессирование саркоидоза по КТВР, ФЖЕЛ и диффузионная способность легких (если доступна) снижаются в динамике (например, на 10% в течение 3–6 месяцев), повышен уровень кальция в моче и/или крови, растет активность АПФ крови, увеличивается размер селезенки. Отдельными грозными признаками следует признать возникновение и прогрессию нарушений ритма сердца и внутрисердечной проводимости, увеит с прогрессирующим снижением зрения, поражение центральной нервной системы с нарастающими неврологическими признаками. Эти ситуации делают обоснованным назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС) в начальной дозе 0,5 мг/кг массы тела (оптимально 25–30 мг в первый месяц из расчета по преднизолону) с последующим снижением в течение 3–4 месяцев до 15 мг и медленной отмены к 10–12 месяцу от назначения. Среди системных ГКС предпочтение отдается преднизолону или метилпреднизолону. Применение дексаметазона, обладающего самой высокой противовоспалительной активностью, не оправдано — его длительное применение сопровождается более выраженными нарушениями функции надпочечников и развитием нежелательных реакций, свойственных ГКС. Препарат назначается ежедневно, после приема пищи. Интермиттирующие схемы, применяемые для снижения нежелательных явлений, не оправдали себя, а с точки зрения воздействия на иммунную систему колебание дозы или снижение курса лечения менее 6 месяцев не способствуют достижению контроля. Анализ большой базы данных показал, что применяемая схема 3-месячного курса преднизолона с начальной дозой в 15 мг дает наибольшую частоту обострений и даже фиброзирование на поздних сроках наблюдения. Наш опыт показывает, что 10–12-месячный курс преднизолона с начальной дозой 25–30 мг (рекомендованной еще в 1999 г.) реже дает последующие обострения, рецидивы и переходы к фиброзированию. При применении ГКС рекомендуется назначение ингибиторов протонной помпы, снижение потребления углеводов. В течение последних 15 лет обсуждается вопрос об альтернативной стартовой терапии метотрексатом, положительный опыт этого варианта терапии накапливается и показывает сопоставимую эффективность при меньшей частоте нежелательных явлений.

Пульс-терапия системными ГКС показана в исключительных случаях. При легочном саркоидозе ее преимущества не имеют строгой доказательной базы. В России пульс-терапию саркоидоза можно встретить

в крупных медицинских центрах, тогда как большинство зарубежных работ прибегают к этому варианту при тяжелых внелегочных поражениях, при неэффективности стандартного подхода. При рефрактерности к терапевтическим дозам ГКС и/или препаратам второй линии логично провести курс эфферентной терапии, затем пульс-терапию с последующим курсом ГКС в терапевтической дозировке.

В случае обострения саркоидоза или его рецидива после полноценного или укороченного курса преднизолона следует рассмотреть переход к метотрексату (15 мг 1 раз в неделю). Повторные курсы преднизолона или длительное (более 15 месяцев) применение низких доз (10 мг) этого гормона менее эффективны и повышают развитие нежелательных реакций. Не ранее чем через 24 часа после приема или подкожного введения метотрексата рекомендуется прием 5 мг фолиевой кислоты для снижения частоты нежелательных реакций. Авторы располагают ограниченным опытом лечения лефлуномидом с обнадеживающими результатами, но, как правило, этот препарат был третьим в подборе средства по эффективности. К препаратам второго ряда при саркоидозе относят азатиоприн, циклофосфан, микофенолата мофетил, но у авторов этой лекции минимальный опыт их применения, поэтому мы их упоминаем без комментариев.

Применение хлорохина и гидроксихлорохина хорошо изучено при выраженной гиперкальциемии и поражении кожи, тогда как при внутригрудном саркоидозе доказательная база остается слабой, и имеется риск окулотоксичности при длительном применении.

При прогрессирующем саркоидозе или при развитии рецидива показана эффективность проведения эфферентной терапии — плазмафереза или экстракорпоральной модификации лимфоцитов (ЭКМЛ), после курса которой логично переходить к препаратам второго ряда.

У нас также нет опыта назначения биологической терапии саркоидоза — адалимумаба и инфликсимаба, которая все чаще встречается в зарубежных работах, начиная с 2001 г. Их применение относят к третьему ряду, когда исчерпаны первые два этапа, либо есть тяжелые внелегочные поражения, особенно при нейросаркоидозе, поражении сердца, рефрактерных уродующих поражениях кожи. Интрига применения этих химерических человеческих/мышинных моноклональных антител против человеческого ФНО- α в том, что сами они способны вызывать саркоидные реакции при их применении по другим показаниям в ревматологии.

К так называемой экспериментальной терапии при саркоидозе относят ритуксимаб — противоопухолевое и иммуномодулирующее средство, химерическое моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на пре-B-лимфоцитах и зрелых B-лимфоци-

тах. Появляются данные в поддержку применения ингибиторов янус-киназы (JAK) при рефрактерном саркоидозе. Но эти подходы следует пока отнести к случаям, когда все другие варианты исчерпаны.

Отдельно остановимся на ингаляционных препаратах. Применение ингаляционных ГКС при саркоидозе ограничено гиперреактивностью бронхов и мучительным кашлем. Комбинация ингаляционного ГКС с бронхолитиком длительного действия, применяемая при ХОБЛ и бронхиальной астме, может быть назначена, если у пациента доказан бронхообструктивный синдром с ответом на бронхолитик короткого действия (то есть имеет место спастический компонент). Но в такой ситуации, скорее всего, имеется сопутствующее обструктивное заболевание, так как развитие самостоятельного бронхоспазма при саркоидозе маловероятно. При строгом скрининге и исключении пациентов с коморбидными состояниями доля пациентов с обструктивным синдромом крайне мала. Нарушение бронхиальной проходимости встречается при саркоидозе, но оно имеет иной патогенез (сдавление лимфатическими узлами, гранулематозное поражение бронха) и его обратимость не связана с применением бронхорасширяющих средств.

В заключение хотелось бы высказать мнение о месте наблюдения пациентов с саркоидозом. Так случилось, что в 2002 г., когда была упразднена VIII группа диспансерного учета в противотуберкулезных учреждениях, пациенты с саркоидозом наблюдались специалистами разных специальностей, но чаще всего у пульмонологов. В 2010 г. вышла национальная монография по саркоидозу, в подготовке которой впервые в отечественной истории этого заболевания участвовали эксперты самых разных специальностей, что дало полную картину этого гранулематоза. Федеральные клинические рекомендации прошли долгий путь от их первого представления в Российское респираторное общество до утверждения в Минздраве России с 2013 до 2022 гг. Однако саркоидоз не относят к социально значимым заболеваниям, знания о нем редко входят в программы обучения терапевтов и врачей первичного звена, и его первичная диагностика в районной поликлинике и возможности дообследования далеки от этих алгоритмов. Вполне логично в каждом регионе иметь 2–3-х пульмонологов, хорошо знающих саркоидоз, и направлять именно к ним после прохождения диагностического скрининга (чаще всего во фтизиатрических и онкологических учреждениях). Кабинеты эти должны локализоваться в многопрофильных учреждениях, где есть возможность осуществить исследования, которые мы в этой лекции обсудили, в том числе и биопсию.

Саркоидоз пока остается загадкой и в диагностике, и в лечении. Любое оригинальное мнение, позиция только приветствуются. Но они должны быть представлены значимыми исследованиями, подтверждающими каждый предложенный подход.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Авторы декларируют отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The authors declare that he has no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

1. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 6. С. 806–833. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
2. Hunninghake G. W., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis // Amer. J. Crit. Care Med. 1999. Vol. 160, № 2. P. 736–755. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>.
3. Arruvito L., Sanz M., Banham A. H., Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction // J. Immunol. 2007. Vol. 178, №4. P. 2572–2578. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2572>.
4. Kallikourdis M., Andersen K. G., Welch K. A., Betz A. G. Alloantigen enhanced accumulation of CCR5+ 'effector' regulatory T cells in the gravid uterus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104, № 2. P. 594–99. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604268104>.
5. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А. А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред.

сери Чучалин А. Г.). — М. : Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. — 416 с.

6. Judson M. A. Corticosteroids in sarcoidosis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2016. Vol. 42, № 1. P. 119–35, ix. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.012>.
7. Habib I., Jawed J. J., Nasrin T., Shaikh S. Briefing of pulmonary sarcoidosis: Reduction-oxidation, misleading and possibilities // Indian J. Tuberc. 2025. Vol. 72, № 1. P. 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2024.07.003>.

References

1. Chuchalin A. G., Avdeev S. N., Aisanov Z. R. et al. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022; 32 (6): 806–833. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
2. Hunninghake G. W., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis. *Amer. J. Crit. Care Med*. 1999;160(2):736–755. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>.
3. Arruvito L., Sanz M., Banham A. H., Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J. Immunol*. 2007;178(4):2572–78. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2572>.
4. Kallikourdis M., Andersen K. G., Welch K. A., Betz A. G. Alloantigen enhanced accumulation of CCR5+ 'effector' regulatory T cells in the gravid uterus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(2):594–99. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604268104>.
5. Sarcoidosis: Monograph / Edited by A. A. Vazel (Series of monographs of the Russian Respiratory Society; Editor-in-Chief of the series A. G. Chuchalin). M., Publishing holding "Atmosphere", 2010, 416 p. (In Russ.).
6. Judson M. A. Corticosteroids in sarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am*. 2016;42(1):119–35, ix. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.012>.
7. Habib I., Jawed J. J., Nasrin T., Shaikh S. Briefing of pulmonary sarcoidosis: Reduction-oxidation, misleading and possibilities. *Indian J Tuberc*. 2025;72(1):103–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2024.07.003>.

Список условных сокращений

АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспаратаминотрансфераза
АПФ – ангиотензин превращающий фермент
ГКС – глюкокортикостероиды
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
С – саркоидоз
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
ЭКМО – экстракорпоральная модификация лимфоцитов
COVID-19 – коронавирусная инфекция

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия), lordara@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; **Визель Ирина Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор Российской академии естественных наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия), tatpulmo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>.

Information about authors

Aleksandr A. Vazel, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia), lordara@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; **Irina Yu. Vazel**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia), tatpulmo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>.



Клинические случаи
УДК 616.235-002-08 : 616.15-018.46-089.843-036.8
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-61-67>

УСПЕШНЫЙ ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Е. А. КУЛАГИН, Н. Ю. ЦВЕТКОВ,
П. К. ХОРОШЕВА, О. В. ЛУКИНА,
Ю. Д. РАБИК, И. С. МОИСЕЕВ

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 09.11.2025; одобрена после рецензирования 30.11.2025; принята к публикации 02.02.2026

Резюме

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) – редкое неинфекционное бронхолегочное осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с неблагоприятным прогнозом. В настоящей статье представлен случай эффективного лечения СОБ после алло-ТГСК с достижением терапевтического ответа в короткие сроки.

Ключевые слова: синдром облитерирующего бронхиолита, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ингаляционный глюкокортикостероид, руксолитиниб, частичный ответ

Для цитирования: Кулагин Е. А., Цветков Н. Ю., Хорошева П. К., Лукина О. В., Рабик Ю. Д., Моисеев И. С. Успешный вариант лечения синдрома облитерирующего бронхиолита тяжелой степени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2025;104(4):61–67. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-61-67>.

* **Автор для переписки:** Егор Александрович Кулагин, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>.

Clinical cases

A SUCCESSFUL TREATMENT OPTION OF SEVERE BRONCHIOLITIS OBLITERANS SYNDROME AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

EGOR A. KULAGIN, NIKOLAI YU. TCVETKOV,
POLINA K. KHOROSHEVA, OLGA V. LUKINA,
JULIA D. RABIK, IVAN S. MOISEEV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 09.11.2025; approved after reviewing 30.11.2025; accepted for publication 02.02.2026

Summary

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is a rare non-infectious bronchopulmonary complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with an unfavorable prognosis. This article presents a case of effective BOS treatment after allo-HSCT with therapeutic response achievement in a short time.

Keywords: bronchiolitis obliterans syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease, forced expiratory volume in 1 second, inhaled corticosteroid, ruxolitinib, partial response

For citation: Kulagin E. A., Tcvetkov N. Yu., Khorosheva P. K., Lukina O. V., Rabik Ju. D., Moiseev I. S. A successful treatment option of severe bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *New St. Petersburg Medical Records.* 2025;104(4):61–67. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-61-67>.

* **Corresponding author:** Egor A. Kulagin, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>.

Введение

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) является редкой формой повреждения бронхолегочной системы (БЛС) в структуре хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), развивающимся на поздних сроках после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1–4]. Острое воспаление и альтерация стенок бронхиального дерева, вызванные донорскими

ими иммунными клетками, сменяются хроническим воспалением и репарацией с формированием соединительнотканного матрикса в виде облитерации бронхов, сужения их просвета с развитием бронхообструктивного синдрома [5, 6]. На сегодняшний день для диагностики СОБ после алло-ТГСК существуют критерии Национальных институтов здравоохранения США (NIH) 2005, 2014 гг., однако стандарты лечения СОБ не разработаны [7, 8]. Среди возможных вариантов терапии СОБ предлагается

использование протокола FAM (ФАМ) в виде комбинации ингаляционного глюкокортикостероидного гормона (иГКС) флутиказона, антибактериального препарата из группы макролидов азитромицина и антилейкотриенового препарата (АЛТР) монтелукаста. Возможно применение иГКС в сочетании с длительно действующими β 2-агонистами (ДДБА), а также длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДАХП) [9–12]. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрены 3 препарата иммуносупрессивной терапии (ИСТ) для лечения различных органных проявлений РТПХ (в том числе при СОБ) – ингибитор системы янус-киназ $\frac{1}{2}$ (JAK $\frac{1}{2}$) руксолитиниб, ингибитор тирозинкиназы брутона ибрутиниб и новый препарат – ингибитор Rho-2-киназы белумосудил, однако данные об их эффективности на данный момент ограничены относительно небольшим числом наблюдений [13].

Клиническое наблюдение

Пациент 52 лет с диагнозом «острый миелобластный лейкоз» (ОМЛ) наблюдается в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии (НИИ ДОГиТ) имени Р. М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации после алло-ТГСК.

Диагноз ОМЛ M0-M1 вариант по FAB-классификации был установлен в июне 2022 г. Пациент получал химиотерапию (ХТ) с целью индукции и консолидации ремиссии, в общей сложности 17 курсов ХТ с июня 2022 г. по май 2023 г. (2 курса по протоколу «7+3» (цитарабин + даунорубин, цитарабин + идарубин), 1 курс по протоколу FLAG (флударабин + цитарабин + филграстим), 1 курс по протоколу Ven+LD-Ara-C (венетолакс + малые дозы цитарабина) и 13 курсов Ven+Aza (венетолакс + азациитидин)). 18 июля 2023 г. пациенту была проведена гаплоидентичная алло-ТГСК, источник трансплантата – стволовые клетки периферической крови, режим кондиционирования с редуцированной интенсивностью флударабин + бусульфан, профилактика РТПХ (такролимус, микофенолат мофетил, посттрансплантационный циклофосфамид). По данным предтрансплантационного функционального исследования внешнего дыхания (ФВД) от 20 июня 2023 г.: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 113,8%, форсированная ЖЕЛ 108,1%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) 107%, индекс Тиффно 74,53%, общая емкость легких (ОЕЛ) 105%, функциональная остаточная емкость (ФОЕ) 106,1%, остаточный объем легких (ООЛ) 95,8%, диффузионная способность легких для оксида углерода (DLco) 77,7%. Бронходилатационный тест (БДТ) отрицательный. Показатель DLco до алло-ТГСК соответствует среднему риску развития ранних пост-

трансплантационных осложнений со стороны БЛС (2 балла по шкале Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI), 2005). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) до алло-ТГСК от 26 июня 2023 г.: «свежих» очаговых и инфильтративных изменений не выявлено; в S4 левого легкого отмечается очаговоподобное уплотнение с тяжами к плевре и воздухосодержащей полостью в структуре 1,3x1,1x1,8 см (поствоспалительного характера?). Генез полостного образования левого легкого неизвестен. Хронические заболевания БЛС до алло-ТГСК отсутствуют. Вредные привычки (курение) пациент отрицает. Ранее работал механизатором в сельском хозяйстве, в анамнезе имеет профессиональные вредности в виде контакта с бензином, дизельным топливом, горюче-смазочными материалами.

В раннем посттрансплантационном периоде на день 2 августа 2023 г. (+ 15 дней после алло-ТГСК) появление признаков острой РТПХ кожи 3 ст., к ИСТ добавлены топический вариант ингибитора кальциневрина (ИКН) такролимуса в виде мази и системный глюкокортикостероидный гормон (сГКС) преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела с постепенным снижением дозы. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде разрешения кожной РТПХ, 28 августа 2023 г. (+ 41 дней после алло-ТГСК) сГКС отменены.

В ходе дальнейшего наблюдения появления новых признаков РТПХ не отмечено, в связи с чем 13 мая 2024 г. (+ 300 дней после алло-ТГСК) ИСТ полностью отменены.

Через 2 месяца, 10 июля 2024 г. (+ 358 дней после алло-ТГСК) появление признаков хронической РТПХ в виде поражения кожи 1 ст., глаз 1 ст. и слизистой оболочки полости рта 1–2 ст., в связи с чем была возобновлена ИСТ (ИКН такролимус 1 мг 2 раза в сутки).

Спустя 4 месяца, в ноябре 2024 г. (+499 дней после алло-ТГСК) на фоне ИСТ отмечена стабилизация течения хронической РТПХ (сохранение признаков в виде поражения кожи 1 ст., глаз 1 ст. и слизистой оболочки полости рта 1–2 ст.), продолжена терапия такролимусом 1 мг 2 раза в сутки.

Через полгода в конце марта 2025 г. пациент отмечает появление респираторных симптомов в виде кашля с отхождением слизистой мутной мокроты до 4–5 плевков в сутки и экспираторной одышки при выполнении значительной физической нагрузки (0–1 балл при заполнении опросника Modified Medical Research Council). При прохождении посттрансплантационного контрольного обследования по данным КТ ОГК от 3 апреля 2025 г. (+ 625 дней после алло-ТГСК) выявлены признаки утолщения бронхиальных стенок, расширение просвета бронхов с обеих сторон, а также умеренно выраженная мозаичность вентиляции легких; в S4 левого легкого сохраняется очаговоподобное уплотнение с тяжами к плевре и воздухосодержащей полостью в структуре (без динамики) (рис. 1).

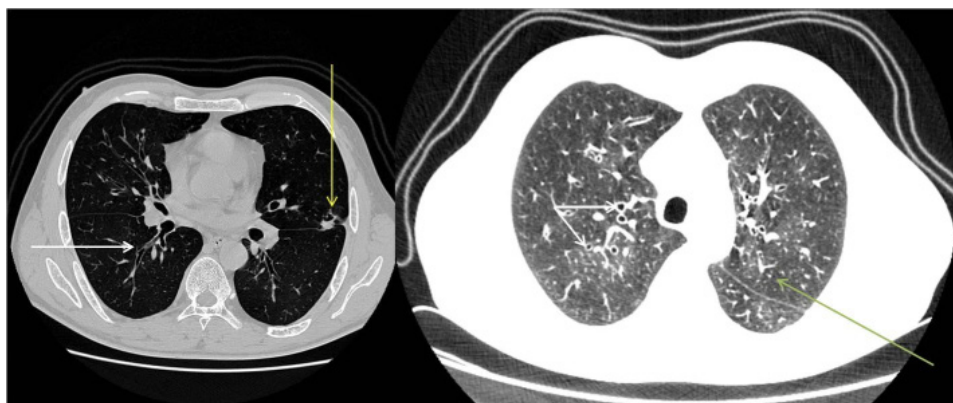


Рис. 1. КТ ОГК от 3 апреля 2025 г. (+625 дней после алло-ТГСК). Утолщение бронхиальных стенок и расширение просветов бронхов (белые стрелки), мозаичность вентиляции легких (зеленая стрелка); полостное образование в S4 левого легкого (желтая стрелка)
Fig. 1. CT scan of the chest (April 3, 2025, +625 days after allo-HSCT). Bronchial walls thickening and bronchial lumen dilation (white arrows), mosaic pattern of lung attenuation (green arrow); cystic formation in S4 of the left lung (yellow arrow)

По данным ФВД от 8 апреля 2025 г. (+ 630 дней после алло-ТГСК): ЖЕЛ 86,3%, ФЖЕЛ 69,3%, ОФВ 39%, индекс Тиффно 35,71%, ОЕЛ 116,7%, ФОЕ 171,9%, ООЛ 189,8%, DLco 81,3%. Выполнена диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) с комплексным микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), методом полимеразной цепной реакции выявлена дезоксирибонуклеиновая кислота вируса простого герпеса 1 и 2 типов, к терапии добавлен Ацикловир 200 мг 3 раза в день. Пациент консультирован врачом-пульмонологом, принимая во внимание отрицательную динамику ФВД в виде появления значительных обструктивных нарушений вентиляционной способности легких, а также косвенные признаки бронхиальной обструкции по данным КТ ОГК, пациенту на основании критериев NIN (2005, 2014 гг.) установлен диагноз СОБ тяжелой степени тяжести (ОФВ1 $\leq$ 39%) в структуре хронической РТПХ с вовлечением БЛС. Пациенту рекомендована ингаляционная терапия в виде комбинации ДДАХП/ДДБА/иГКС (гликопирроний/формотерол/будесонид 7,2/5/160 мкг по 2 вдоха 2 раза в сутки) длительно, АЛТР (монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки) – курс 3 месяца, а также витамин Е 100 мг 1 раз в сутки – курс 1 месяц, и

вазодилатирующая терапия (пентоксифиллин 100 мг 2 раза в сутки – курс 15 дней; дипиридамола 25 мг 3 раза в сутки – курс 15 дней – курсом на 3 месяца с целью улучшения легочной микроциркуляции (off-label). Также усилена ИСТ в виде добавления ингибитора JAK $\frac{1}{2}$ руксолитиниба 7,5 мг 2 раза в сутки. Принято решение о визите пациента через 1 месяц от момента установления диагноза СОБ с контролем ФВД и КТ ОГК на фоне проводимого лечения.

В начале июня 2025 г. (через 1,5 месяца) пациент прибыл для прохождения контрольного обследования. Субъективно отметил уменьшение кашля и одышки, повышение толерантности к выполняемой физической нагрузке. По данным ФВД от 5 июня 2025 г. (+ 688 дней после алло-ТГСК): ЖЕЛ 102,3%, ФЖЕЛ 194,9%, ОФВ 62,4%, индекс Тиффно 48,19%, ОЕЛ 120,5%, ФОЕ 155,2%, ООЛ 160,7%, DLco 92,4%. КТ ОГК от 10 июня 2025 г. (+ 693 дней после алло-ТГСК): утолщение бронхиальных стенок, расширение просвета бронхов с обеих сторон, невыраженная мозаичность вентиляции; в S4 левого легкого сохраняется очаговоподобное уплотнение с тяжами к плевре и воздухосодержащей полостью в структуре (без динамики) (рис. 2).

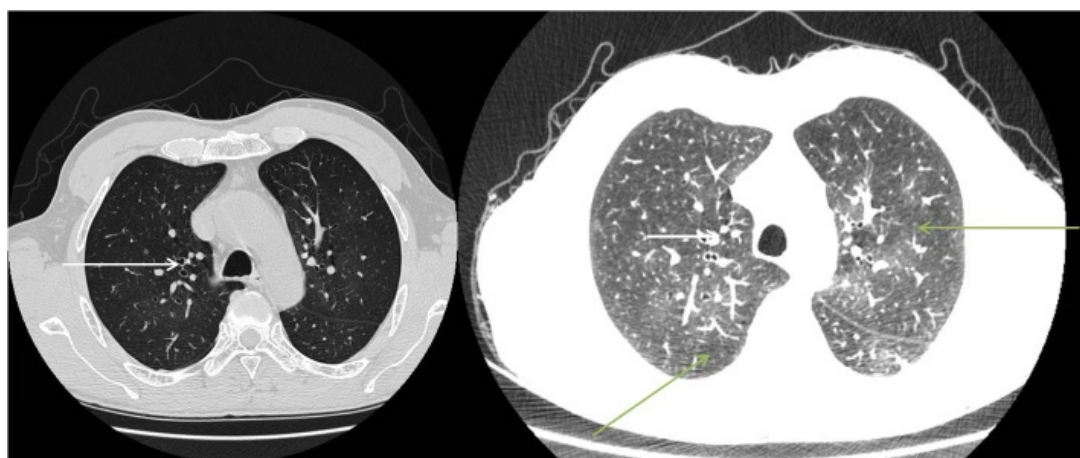


Рис. 2. КТ ОГК 10 июня 2025 г. (+ 693 дней после алло-ТГСК). Утолщение бронхиальных стенок и расширение просветов бронхов (белые стрелки), мозаичность вентиляции легких (зеленые стрелки)
Fig. 2. CT scan of the chest (June 10, 2025, +693 days after allo-HSCT). Bronchial walls thickening and bronchial lumen dilation (white arrows), mosaic pattern of lung attenuation (green arrow)

Согласно критериям NIN (2014 г.) на фоне проводимого лечения достигнут частичный ответ в виде прироста ОФВ1 $\geq 10\%$ с улучшением бронхиальной проходимости (СОБ тяжелой степени (ОФВ1 39%) $\rightarrow$ легкой степени тяжести (ОФВ1 62,4%). Принимая во внимание ранний срок, за который достигнута положительная динамика в лечении СОБ после алло-ТГСК, принято решение о продолжении терапии в полном объеме с контролем ФВД и КТ ОГК через 1 месяц.

На момент контрольного визита в конце августа 2025 г. самочувствие пациента прежнее, без ухудшения. Активных жалоб со стороны БЛС нет. По данным ФВД от 25 августа 2025 г. (+769 дней после алло-ТГСК): ЖЕЛ 100,3%, ФЖЕЛ 90%, ОФВ 60,4%, индекс Тиффно 48,23%, ОЕЛ 117,4%, ФОЕ 133,3%, ООЛ 130,6%, DLco 96,9%. КТ ОГК от 26 августа 2025 г. (+770 дней после алло-ТГСК): утолщение бронхиальных стенок, расширение просвета бронхов с обеих сторон, невыраженная мозаичность вентиляции; появление плотного очага в S1 правого легкого неправильной полигональной

формы, размером до 0,5 см; в S4 левого легкого сохраняется очаговоподобное уплотнение с тяжами к плевре и воздухосодержащей полостью в структуре (без динамики) (рис. 3).

С учетом отрицательной динамики КТ ОГК, появления нового очагового изменения, выполнена диагностическая ФБС с комплексным микробиологическим исследованием БАЛ, выявлен галактоманнан (антиген *Aspergillus*), коэффициент позитивности 1,700 у.е. К терапии добавлен вориконазол 400 мг 2 раза в сутки. Сохраняется стабильное течение СОБ легкой степени тяжести (критерии NIN, 2014), решено продолжить терапию ДДАХП/ДДБА/иГКС, ИСТ (такролимус, руксолитиниб) в полном объеме, а также противогрибковую терапию (вориконазол) до 3-х месяцев с последующим контрольным исследованием КТ ОГК, при необходимости ФБС, а также оценка ФВД через 3 месяца. На рис. 4 представлено динамическое изменение ОФВ1 от момента предтрансплантационной оценки ФВД до последнего контакта. Полная динамика показателей ФВД представлена в табл. 1.

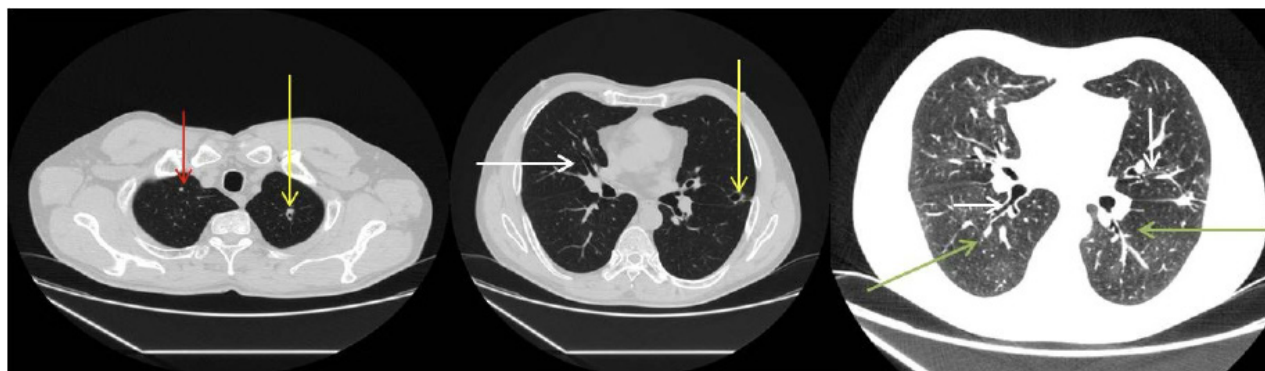


Рис. 3. КТ ОГК от 26 августа 2025 г. (+770 дней после алло-ТГСК). Утолщение бронхиальных стенок и расширение просветов бронхов (белые стрелки), мозаичность вентиляции легких (зеленые стрелки); полостное образование в S4 левого легкого (желтая стрелка); «свежий» очаг в S1 правого легкого (красная стрелка)

Fig. 3. CT scan of the chest (August 26, 2025, +770 days after allo-HSCT). Bronchial walls thickening and bronchial lumen dilation (white arrows), mosaic pattern of lung attenuation (green arrow); cystic formation in S4 of the left lung (yellow arrow); new nodule in S1 of the right lung (red arrow)

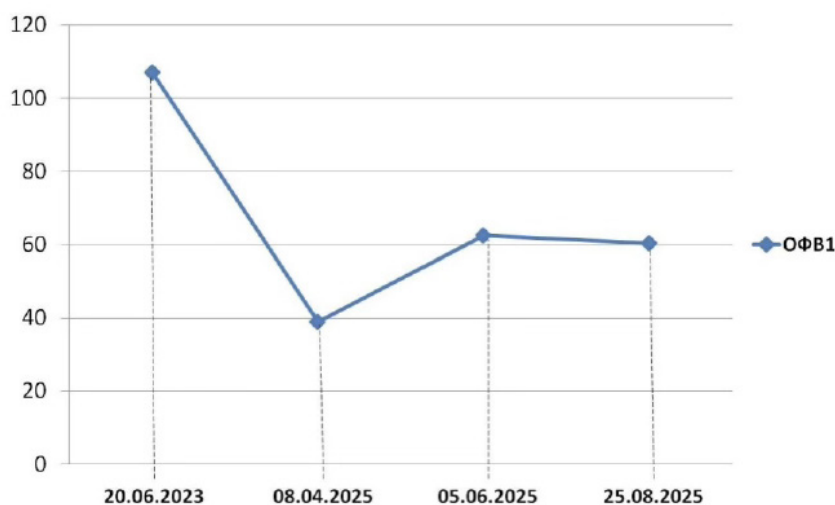


Рис. 4. Динамическое изменение ОФВ1 от момента предтрансплантационной оценки ФВД до последнего контакта

Fig. 4. Dynamic change of FEV1 from the moment of pulmonary function test assessment before allo-HSCT to the last contact

Таблица 1

Таблица 1. Полная динамика показателей ФВД

Table 1

Full dynamics of pulmonary function test parameters

Показатели ФВД / Дата исследования	20.06.2023 г. (до ТГСК)	08.04.2025 г. (+630 дней)	05.06.2025 г. (+688 дней)	25.08.2025 г. (+769 дней)
ЖЕЛ, % должн.	113,8	86,3	102,3	100,3
ФЖЕЛ, % должн.	108,1	69,3	94,9	90
ОФВ1, % должн.	107	39	62,4	60,4
Индекс Тиффно, %	74,53	35,71	48,19	48,23
DLco, % должн.	77,7	81,3	92,4	96,9
ОЕЛ, % должн.	105	116,7	120,5	117,4
ФОЕ, % должн.	106,1	171,9	155,2	133,3
ООЛ, % должн.	95,8	189,8	160,7	130,6

Обсуждение

Течение хронической РТПХ с вовлечением БЛС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом ввиду прогрессирования соединительнотканной облитерации бронхиального дерева и нарастания синдрома бронхиальной обструкции [14]. Частыми причинами летального исхода являются терминальная стадия дыхательной недостаточности и вторичные инфекции БЛС [15, 16].

Данный клинический случай СОБ представляет интерес ввиду редкой встречаемости «быстрого ответа» на проводимое лечение (~ 1,5 месяца). Дебют поражения БЛС в структуре хронической РТПХ представлен СОБ тяжелой степени тяжести (ОФВ1 39%, критерии NIN 2005, 2014). На фоне применения ДДАХП/ДДБА/иГКС, АЛТР, ИСТ в виде комбинации ИКН и ингибитора JAK ½, а также терапии off-label в виде комбинации витамина Е и вазодилаторов достигнут частичный ответ в виде прироста ОФВ1 на 23,4%, констатирован переход тяжелой степени бронхиальной обструкции в легкую степень тяжести (ОФВ1 62,4%, критерии NIN 2005, 2014).

Использование ДДАХП, ДДБА и иГКС, направленное на уменьшение бронхиальной обструкции и воспаления бронхиального дерева, нашло свое применение в лечении таких хронических заболеваний БЛС, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, однако данные об их эффективности в отношении СОБ ограничены [11, 12, 17].

На сегодняшний день в литературе имеются данные о положительном опыте использования ингибиторов JAK ½ в лечении СОБ после алло-ТГСК. Частота полного или частичного ответа на фоне применения руксолитиниба у пациентов с СОБ варьирует от 9% до 80%, при этом исходная и конечная степени тяжести СОБ зачастую не упоминаются [18–21].

Имеется положительный опыт НИИ ДОГиТ имени Р. М. Горбачевой с включением руксолитиниба в схемы терапии хронической РТПХ, в том числе при вовлечении БЛС [22, 23]. При этом на фоне лечения у пациентов с СОБ чаще достигалась стабилизация течения СОБ (37% случаев) в виде отсутствия прогрессирующего снижения ОФВ1 ввиду преобладания тяжелой степени бронхиальной обструкции, частичный ответ отмечен в 26% случаев, полный ответ на лечение отсутствовал [23].

В недавнем многоцентровом исследовании при использовании руксолитиниба у 49 пациентов с СОБ после алло-ТГСК положительная динамика ОФВ1 отмечена в 35% случаев. Важно отметить, что лишь у 1 (12,5%) из 8 пациентов с тяжелой степенью СОБ удалось добиться частичного ответа, полный ответ отсутствовал [24].

В настоящее время в Российской Федерации ведется разработка отечественных клинических рекомендаций с целью унификации диагностических подходов и лечебной тактики в хронической РТПХ, в том числе при развитии СОБ после алло-ТГСК [25].

Конфликт интересов
Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка
Авторы декларируют отсутствие финансовой поддержки.

Funding
The authors declare that he has no financial support.

Вклад авторов
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution
The authors contributed equally to this article.

Список источников

1. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с. ISBN 978-5-9704-5323-0.
2. Бронхиолиты. Монография / под ред. А. С. Белевского (Серия Российского респираторного общества). М.: Издательское предприятие «Атмосфера», 2023. 176 с. ISBN: 978-5-902123-90-3.
3. Barker A. F., Bergeron A., Rom W. N., Hertz M. I. Obliterative bronchiolitis // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, № 19. P. 1820–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1204664>. PMID: 24806161.
4. Кулагин Е. А., Волкова А. Г., Николаев И. Ю. и др. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Пульмонология*. 2022. Т. 32, № 1. С. 77–88. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88>.
5. Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. Vol. 23, № 2. P. 211–234. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.023>.
6. Zeiser R., Blazar B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, № 26. P. 2565–2579. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703472>. PMID: 29281578.
7. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005. Vol. 11, № 12. P. 945–56.
8. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. Vol. 21, № 3. P. 389–401.
9. Carpenter P. A., Kitko C. L., Elad S. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. Vol. 21, № 7. P. 1167–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.024>.
10. Bos S., Murray J., Marchetti M. et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults // *Eur Respir J*. 2024. Vol. 63, № 3. P. 2301727. <https://doi.org/10.1183/13993003.01727-2023>.
11. Kim K. H., Lee J., Kim H. J. et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant // *J Thorac Dis*. 2020. Vol. 12, № 8. P. 4183–4195. <https://doi.org/10.21037/JTD-19-3475>.
12. Lim J. U., Park S., Yoon J. H. et al. Efficacy of inhaled tiotropium add-on to budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans developing after hematopoietic stem cell transplantation // *Respir Med*. 2023. Vol. 218. P. 107410. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107410>.
13. Zeiser R., Lee S. J. Three US Food and Drug Administration-approved therapies for chronic GVHD // *Blood*. 2022. Vol. 139, № 11. P. 1642–1645. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014448>.
14. Кулагин Е. А. Влияние синдрома облитерирующего бронхолита на выживаемость реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025. Т. 104, № 1. С. 89–91. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-68-76>.
15. Fujii N., Nakase K., Asakura S. et al. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group // *Int J Hematol*. 2014. Vol. 99, № 5. P. 644–51. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1556-4>.
16. Bergeron A., Chevret S., Peffault de Latour R. et al. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation // *Eur Respir J*. 2018. Vol. 51, № 5. P. 1702617. <https://doi.org/10.1183/13993003.02617-2017>.
17. Dini N., Khoshbin A. P., Aliannejad R. et al. A placebo-controlled, crossover trial to investigate the efficacy of tiotropium bromide or placebo added to usual care in stable symptomatic post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) // *Trials*. 2024. Vol. 25, № 1. P. 243. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08051-7>.
18. Zeiser R., Polverelli N., Ram R. et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 385, № 3. P. 228–238. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033122>.
19. Modi B., Hernandez-Henderson M., Yang D. et al. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019. Vol. 25, № 2. P. 265–269. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.003>.
20. Zhao Y., OuYang G., Shi J. et al. Salvage Therapy With Low-Dose Ruxolitinib Leads to a Significant Improvement in Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients With cGVHD After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 668825. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668825>.
21. Khoury H. J., Langston A. A., Kota V. K. et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease // *Bone Marrow Transplant*. 2018. Vol. 53, № 7. P. 826–831. <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0081-5>.
22. Moiseev I. S., Morozova E. V., Bykova T. A. et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults // *Bone Marrow Transplant*. 2020. Vol. 55, № 7. P. 1379–1387. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0834-4>.
23. Kulagin E. A., Volkova A. G., Dotsenko A. A. et al. Ruxolitinib for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Blood*. 2021. Vol. 138, Supplement 1. P. 3899. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153548>.
24. DeFilipp Z., Kim H. T., Cheng G. S. et al. A phase 2 multicenter trial of ruxolitinib to treat bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic HCT // *Blood Adv*. 2025. Vol. 9, № 2. P. 244–253. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014000>.
25. Moiseev I. S., Balashov D. N., Bronin G. O. et al. Russian National Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell Therapy. Recommendations of Russian Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell therapy for diagnosis and treatment of graft-versus-host disease // *Cell Ther Transplant*. 2025. Vol. 14, № 2. P. 55–86. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2025-14-2-55-86>.

References

1. Pulmonology. National guidelines. Short edition / edited by A. G. Chuchalin. Moscow, GEOTAR-Media, 2020. 768 p. ISBN 978-5-9704-5323-0. (In Russ.).
2. Bronchiolitis. The monograph. Edited by A. S. Belevsky. Series of the Russian Respiratory Society. Moscow, Publishing Company Atmosphere, 2023. 176 p. ISBN: 978-5-902123-90-3. (In Russ.).
3. Barker A. F., Bergeron A., Rom W. N., Hertz M. I. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1820–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1204664>. PMID: 24806161.
4. Kulagin E. A., Volkova A. G., Nikolaev I. Yu. et al. Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):77–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88>.
5. Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(2):211–234. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.023>.
6. Zeiser R., Blazar B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2565–2579. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703472>. PMID: 29281578.
7. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56.
8. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.
9. Carpenter P. A., Kitko C. L., Elad S. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working

- Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1167–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.024>.
10. Bos S., Murray J., Marchetti M. et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults. *Eur Respir J*. 2024;63(3):2301727. <https://doi.org/10.1183/13993003.01727-2023>.
 11. Kim K. H., Lee J., Kim H. J. et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Thorac Dis*. 2020;12(8):4183–4195. <https://doi.org/10.21037/JTD-19-3475>.
 12. Lim J. U., Park S., Yoon J. H. et al. Efficacy of inhaled tiotropium add-on to budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans developing after hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Med*. 2023;218:107410. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107410>.
 13. Zeiser R., Lee S. J. Three US Food and Drug Administration-approved therapies for chronic GVHD. *Blood*. 2022;139(11):1642–1645. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014448>.
 14. Kulagin E. A. The effect of bronchiolitis obliterans syndrome on survival of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;(1):89–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-68-76>.
 15. Fujii N., Nakase K., Asakura S. et al. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group. *Int J Hematol*. 2014;99(5):644–51. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1556-4>.
 16. Bergeron A., Chevret S., Peffault de Latour R. et al. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702617. <https://doi.org/10.1183/13993003.02617-2017>.
 17. Dini N., Khoshbin A. P., Alianepjad R. et al. A placebo-controlled, crossover trial to investigate the efficacy of tiotropium bromide or placebo added to usual care in stable symptomatic post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *Trials*. 2024;25(1):243. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08051-7>.
 18. Zeiser R., Polverelli N., Ram R. et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(3):228–238. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033122>.
 19. Modi B., Hernandez-Henderson M., Yang D. et al. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):265–269. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.003>.
 20. Zhao Y., OuYang G., Shi J. et al. Salvage Therapy With Low-Dose Ruxolitinib Leads to a Significant Improvement in Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients With cGVHD After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Pharmacol*. 2021;12:668825. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668825>.
 21. Khoury H. J., Langston A. A., Kota V. K. et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(7):826–831. <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0081-5>.
 22. Moiseev I. S., Morozova E. V., Bykova T. A. et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1379–1387. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0834-4>.
 23. Kulagin E. A., Volkova A. G., Dotsenko A. A. et al. Ruxolitinib for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3899. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153548>.
 24. DeFilipp Z., Kim H. T., Cheng G. S. et al. A phase 2 multicenter trial of ruxolitinib to treat bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic HCT. *Blood Adv*. 2025;9(2):244–253. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014000>.
 25. Moiseev I. S., Balashov D. N., Bronin G. O. et al. Russian National Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell Therapy. Recommendations of Russian Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell therapy for diagnosis and treatment of graft-versus-host disease. *Cell Ther Transplant*. 2025;14(2):55–86. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2025-14-2-55-86>.

Информация об авторах

Кулагин Егор Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, врач-пульмонолог клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), egor.kulagin.spb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>; **Цветков Николай Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог поликлинического отделения для взрослых Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), nikolai.tvetkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8401-0817>; **Хорошева Полина Константиновна**, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии № 1, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), polina.horosheva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8140-1855>; **Лукина Ольга Васильевна**, доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения рентгеновской компьютерной томографии № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), griluk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0882-2936>; **Рабик Юлия Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), rabjul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7114-8489>; **Моисеев Иван Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), moisiv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>.

Information about authors

Egor A. Kulagin, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with clinic, Pulmonologist, R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), egor.kulagin.spb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>; **Nikolai Yu. Tsvetkov**, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Outpatient Department with day care facilities for adults, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), nikolai.tvetkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8401-0817>; **Polina K. Khorosheva**, Radiologist of X-ray Computed Tomography Department № 1, (Saint Petersburg, Russia), polina.horosheva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8140-1855>; **Olga V. Lukina**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of X-ray Computed Tomography Department № 2, (Saint Petersburg, Russia), griluk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0882-2936>; **Julia D. Rabik**, Cand. of Sci. (Med.), Head of Functional Diagnostics Department № 2, (Saint Petersburg, Russia), rabjul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7114-8489>; **Ivan S. Moiseev**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Science, R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), moisiv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>.



Лекарства
УДК 616-006-08 : 615.212.7
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-68-76>

БУПРАКСОН В ФОРМЕ ПОДЪЯЗЫЧНЫХ ТАБЛЕТОК У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Г. Р. АБУЗАРОВА^{1,2}, М. А. ВЕРНЮК¹, Е. В. ВЕРБИЦКАЯ³,
М. В. ПЧЕЛИНЦЕВ³, Р. Р. САРМАНАЕВА^{1,2}, Э. Э. ЗВАРТАУ³

¹ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 27.10.2025; одобрена после рецензирования 26.11.2025; принята к публикации 02.02.2026

Резюме

Введение. Адекватное обезболивание у онкологических больных остается серьезной проблемой. Длительный и бесконтрольный прием НПВП сопряжен с высоким риском осложнений, в то время как применение опиоидов часто ограничено их нежелательными эффектами, в частности запорами, и потенциальным риском диверсификации (утечки в нелегальный оборот). Комбинированные лекарственные препараты (ЛП), такие как Бупраксон (бупренорфин + налоксон), представляют собой перспективную альтернативу с точки зрения переносимости и снижения риска диверсификации.

Цель. Ознакомить медицинское сообщество с первым опытом клинического применения отечественного комбинированного ЛП Бупраксон для сублингвального приема у онкологических пациентов с интенсивным хроническим болевым синдромом (ХБС).

Методы и материалы. В работе представлены результаты пострегистрационного наблюдательного исследования, включившего 22 онкологических пациента с ХБС, а также описание двух развернутых клинических случаев. Оценивались анальгетическая эффективность, время наступления и продолжительность действия, переносимость и безопасность ЛП в реальной клинической практике.

Результаты. Показано, что Бупраксон обеспечивает эффективный контроль боли средней и высокой интенсивности. Начало действия отмечалось через 30–45 мин, длительность анальгезии составляла 4–8 часов. У 12 из 22 пациентов эффективная доза была подобрана в течение 2–3 дней. ЛП характеризовался хорошей переносимостью, отсутствием значимых нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, запоров и синдрома отмены при кратковременном применении. Комбинация с налоксоном повышает наркологическую безопасность, снижая риск злоупотребления.

Выводы. Бупраксон является эффективным и безопасным вариантом терапии ХБС у онкологических больных, особенно у пациентов с риском кишечной непроходимости. Неинвазивная форма, управляемая анальгезия и хороший профиль безопасности позволяют рассматривать его как перспективную альтернативу другим опиоидным анальгетикам. Для полной оценки потенциала ЛП требуются дальнейшие сравнительные исследования, в частности при ХБС.

Ключевые слова: обезболивание, Бупраксон, терапия боли в онкологии

Для цитирования: Абузарова Г. Р., Вернюк М. А., Вербицкая Е. В., Пчелинцев М. В., Сарманаева Р. Р., Звартау Э. Э. Бупраксон в форме подъязычных таблеток у онкологических больных: первоначальные результаты применения в реальной клинической практике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2025;104(4):68–76. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-68-76>.

* Автор для переписки: Михаил Владимирович Пчелинцев, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: mvpchelintsev@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2582-3957>.

Medications

SUBLINGUAL BUPRAXON TABLETS IN CANCER PATIENTS: INITIAL RESULTS FROM REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE

GUZEL R. ABUZAROVA^{1,2}, MARIA A. VERNYUK¹, ELENA V. VERBITSKAYA³,
MIKHAIL V. PCHELINTSEV³, REGINA R. SARMANAEVA^{1,2}, EDWIN E. ZVARTAU³

¹P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 27.10.2025; approved after reviewing 26.11.2025; accepted for publication 02.02.2026

Summary

Introduction. Adequate pain management in cancer patients remains a serious challenge. Long-term and uncontrolled use of NSAIDs is associated with a high risk of complications, while the use of opioids is often limited by their adverse effects, particularly constipation, and the potential risk of diversion. Combination drugs such as Bupraxon (buprenorphine + naloxone) represent a promising alternative.

Objective. To present to the medical community the initial clinical experience with the domestic combined drug Bupraxon for sublingual administration in cancer patients with chronic pain syndrome (CPS).

Methods and materials. This paper presents the results of a post-marketing observational study involving 22 cancer patients with CPS, as well as two detailed clinical case reports. The analgesic efficacy, time to onset and duration of action, tolerability, and safety of the drug were assessed in a real-world clinical setting.

Results. Bupraxon was shown to provide effective control of moderate to severe intensity pain. The onset of action was observed within 30–45 minutes, and the duration of analgesia was 4–8 hours. For 12 out of 22 patients, an effective dose was titrated within 2–3 days. The drug was well-tolerated, with no significant gastrointestinal adverse events (specifically, no constipation) and no withdrawal syndrome following short-term use. The combination with naloxone enhances narcological safety by reducing the risk of abuse.

Conclusions. Bupraxon is an effective and safe option for the management of CPS in cancer patients, particularly in those at risk of bowel obstruction. Its non-invasive form, controllable analgesia, and favorable safety profile make it a promising alternative to other opioid analgesics. Further comparative studies are required for a comprehensive assessment of the drug's potential.

Keywords: anesthesia, Bupraxon, pain therapy in oncology

For citation: Abuzarova G. R., Vernyuk M. A., Verbitskaya E. V., Pchelintsev M. V., Sarmanaeva R. R., Zvartau E. E. Sublingual Bupraxon Tablets in Cancer Patients: Initial Results from Real-World Clinical Practice. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(4):68–76. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-68-76>.

* **Corresponding author:** Mikhail V. Pchelintsev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mvpchelintsev@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2582-3957>.

Введение

Терапия боли в онкологии была и остается одной из наиболее значимых проблем для медицинского сообщества. Боль, будучи «сторожевым псом здоровья», часто является первым симптомом, заставляющим пациента обратиться к врачу. Поэтому полноценный контроль болевого синдрома необходим уже на этапе установления диагноза. Противоопухолевое лечение (хирургическое вмешательство, химио- и лучевая терапия) само по себе может вызывать боль. Вследствие этого до 55% пациентов, получающих такое лечение, нуждаются в контроле болевого синдрома, причем 38% из них испытывают боль от умеренной до высокой интенсивности и требуют назначения слабых или сильных опиоидов [1].

Длительный бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) пациентами часто наносит значительный вред. Из-за доступности НПВП пациенты пытаются использовать их для купирования тяжелого болевого синдрома или нейропатической боли, что неэффективно. В нашей клинической практике нередки случаи, когда пациенты длительно принимают кеторолак (или другие НПВП) одновременно в таблетках и инъекциях в дозах, превышающих максимальную суточную, в 3–4 раза. В результате развиваются гастроинтестинальные осложнения (вплоть до желудочных кровотечений), кардиоваскулярные нарушения, почечная недостаточность и угнетение кроветворения. Эти нежелательные явления (НЯ) при длительном бесконтроль-

ном приеме НПВП приводят к необходимости отложить противоопухолевое лечение до стабилизации состояния пациента, в то время как опухолевый процесс продолжает прогрессировать.

Раннее назначение опиоидов в малых дозах способно значительно повысить качество жизни пациентов за счет полноценного контроля боли, улучшения качества сна, не прерываемого болевыми приступами, повышения аппетита и снижения уровня депрессии. В совокупности эти факторы благоприятно влияют на иммунный статус пациента и могут улучшить прогноз. При успешном противоопухолевом лечении и регрессе болевого синдрома опиоиды могут быть отменены без ущерба для пациента. Если же опухолевый процесс прогрессирует и боль нарастает, дозу опиоида увеличивают или проводят ротацию на другой лекарственный препарат (ЛП). Ключевым требованием к препарату для контроля хронической боли, предназначенному для длительного приема, является наличие неинвазивной лекарственной формы. Для этого применяются пероральные опиоиды (таблетки, капсулы, растворы), сублингвальные и буккальные таблетки, трансмукозальные пленки, сублингвальные и назальные спреи, ректальные суппозитории и трансдермальные терапевтические системы (ТТС).

В настоящее время в России зарегистрировано 9 опиоидных анальгетиков в 17 неинвазивных лекарственных формах (табл. 1) [2]. Как видно из табл. 1, в перечне представлено 9 опиоидных ЛП, три из которых являются комбинациями двух действующих веществ.

Таблица 1

Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в неинвазивных лекарственных формах

Table 1

List of registered opioid analgesics in non-invasive dosage forms

№ п/п	Международное непатентованное наименование (МНН)	Лекарственная форма
1	Бупренорфин + налоксон	Таблетки сублингвальные 0,2 мг / 0,2 мг
2	Морфин	Капсулы пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг; таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 10, 30, 60, 100 мг; таблетки, покрытые оболочкой 5 мг, 10 мг; раствор для приема внутрь 2 мг/мл, 6 мг/мл, 20 мг/мл в ампулах по 5 мл. Капли для приема внутрь. Каждые 20 капель препарата (1 мл раствора) содержат 20 мг морфина гидрохлорида тригидрата. Каждый флакон (10 мл) содержит 200 мг морфина гидрохлорида тригидрата
3	Оксикодон + налоксон	Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой 5 мг / 2,5 мг; 10 мг / 5 мг; 20 мг / 10 мг; 40 мг / 20 мг
4	Пропионилфенил-этоксиперидин	Таблетки защечные 20 мг
5	Тапентадол	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 50, 100, 150, 200 и 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой 50, 75*, 100 мг*
6	Трамадол	Капсулы 50 мг; таблетки 100, 150, 200 мг; таблетки с пролонгированным высвобождением 100, 200 мг; суппозитории ректальные 100 мг*
7	Парацетамол + трамадол	Таблетки, покрытые оболочкой 325 мг + 37,5 мг
8	Тримеперидин	Таблетки 25 мг
9	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система (пластырь) 12,5; 25; 50, 75 и 100 мкг/ч; спрей назальный дозированный 50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 200 мкг/доза*

Цель публикации — ознакомить врачей с особенностями ЛП Бупраксон, одного из комбинированных опиоидных анальгетиков, который был разработан и зарегистрирован в России.

Разработка и клиническая характеристика ЛП

Бупраксон представляет собой комбинацию бупренорфина и налоксона в дозе по 0,2 мг каждого компонента в одной сублингвальной таблетке. ЛП зарегистрирован для применения при «болевым синдроме высокой и средней интенсивности» [3]. Такая формулировка в инструкции позволяет использовать его как при острой, так и при хронической боли, в том числе в онкологии и паллиативной медицине [2].

Бупренорфин является парциальным агонистом μ -опиоидных рецепторов и антагонистом κ -опиоидных рецепторов длительного действия [4, 5]. Он обладает более высоким сродством к μ -рецепторам, чем морфин, но меньшей внутренней активностью, что обуславливает его

антагонистические свойства по отношению к эффектам морфина [6]. Анальгетическая активность бупренорфина примерно в 30 раз выше, чем у морфина [7, 8, 9]. Важно отметить, что совместное применение бупренорфина с «чистыми» агонистами μ -опиоидных рецепторов (фентанил, морфин, тримеперидин) опасно в связи с риском развития синдрома отмены и прорывов боли.

Фармакологические свойства бупренорфина определяют меньший риск типичных для опиоидов нежелательных явлений (НЯ), таких как запор, угнетение дыхания и седация. В отличие от морфина, бупренорфин не вызывает иммуносупрессии при длительном применении и обладает меньшим аддиктивным потенциалом по сравнению с классическими опиатами [10]. Метаболизм бупренорфина происходит в печени посредством микросомального окисления

(СУРЗА4), а его активные метаболиты выводятся почками (30%) и печенью (70%). Бупренорфин считается опиоидом выбора у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью. Однако для него характерны НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как повышение артериального давления и тахикардия. Следует учитывать, что у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени наблюдается значительное увеличение плазменной концентрации налоксона, что может снижать анальгетический эффект бупренорфина.

Несмотря на более низкий по сравнению с морфином аддитивный потенциал, сублингвальные таблетки бупренорфина в ряде случаев становились предметом злоупотребления, в связи с чем бупренорфин включен в список II контролируемых веществ¹. Аддитивный потенциал и риск диверсификации (перехода ЛП в нелегальный оборот) являются причиной строгой регламентации применения опиоидов. Известно, что наиболее выраженный эйфоризирующий эффект лекарственных средств наблюдается при внутривенном введении. Наркозависимые лица могут изготавливать кустарные растворы для инъекций из таблеток опиоидных анальгетиков, что приводит к тяжелым последствиям: ишемии конечностей, инфекциям, некрозам, требующим ампутации, а также эмболии легких из-за попадания в кровь наполнителей (тальк, крахмал) [11]. Подобные случаи отмечались и для таблеток бупренорфина [12, 13, 14], что требует мониторинга и решения [15].

Снижение риска диверсификации было важной задачей при разработке комбинированного ЛП Бупраксон, содержащего, помимо бупренорфина, антагонист опиоидных рецепторов — налоксон. Целесообразность такой комбинации основана на различии фармакокинетики компонентов. Системная биодоступность бупренорфина при сублингвальном приеме составляет 50–55%, что обеспечивает аналгезию. Системная биодоступность налоксона при этом пути введения низка (менее 3–6%), поэтому он не оказывает антагонистического действия на анальгетический эффект бупренорфина. Однако при попытке внутривенного введения кустарного раствора, изготовленного из измельченных таблеток, налоксон проявляет свои антагонистические свойства, блокируя опиоидные рецепторы в ЦНС. Это значительно снижает психотропный эффект бупренорфина и даже может спровоцировать синдром отмены у лиц, употреблявших героин или другие агонисты μ -рецепторов [16, 17].

Доклинический этап разработки

Соотношение бупренорфина и налоксона 1:1 (0,2 мг:0,2 мг) было подобрано на основании доклинических исследований на животных. Изучалось анальгетическое действие комбинации на моделях боли («горячая пластина», «отдергивание хвоста») при внутримышечном и сублингвальном введении. При внутримышечном введении налоксон в соотношении 1:1 дозозависимо предотвращал анальгетический эффект бупренорфина. При сублингвальном введении антагонистический эффект налоксона отсутствовал. Исследования на модели внутривенного самовведения у мышей подтвердили, что комбинация в соотношении 1:1 теряет «привлекательность» и не способствует выработке поведения самовведения, что характеризует ее как наркологически безопасную [18, 19].

На основании этих данных было принято решение о дальнейшей клинической разработке ЛП с соотношением компонентов 1:1.

Исследование системной (абсолютной) биодоступности бупренорфина и налоксона в составе таблеток Бупраксона

Исследование системной (абсолютной) биодоступности компонентов ЛП проведено у 12 пациентов [20]. Для расчета абсолютной биодоступности бупренорфина определяли его концентрации в плазме крови у пациентов, которым последовательно вводили: внутривенно 1,33 мл 0,03% раствора бупренорфина (0,4 мг) и через 48 часов сублингвально две таблетки Бупраксона (суммарно 0,4 мг бупренорфина и 0,4 мг налоксона). Абсолютная биодоступность (F) рассчитывалась по формуле:

$$F = AUC_{\text{тсд}} / AUC_{\text{твв}}$$

где $AUC_{\text{тсд}}$ — площадь под фармакокинетической кривой при сублингвальном введении, $AUC_{\text{твв}}$ — площадь под фармакокинетической кривой при внутривенном введении.

Системная (абсолютная) биодоступность бупренорфина при сублингвальном приеме Бупраксона составила 50%, что соответствует известным фармакокинетическим параметрам бупренорфина при сублингвальном введении. Налоксон в крови удалось определить только у части пациентов и их абсолютные значения не превышали 0,47 нг/мл. Системная биодоступность налоксона при сублингвальном введении

¹ Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации [Текст]: постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 (ред. от 24.01.2022) // Собрание законодательства РФ. — 1998. — № 27. — Ст. 3198.

составила 3–6%, а концентрация в плазме не достигала терапевтического уровня.

Клиническое исследование анальгетического эффекта Бупраксона у пациентов с острой послеоперационной болью

Исследование было проведено на базе клиник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова и ВМА с участием 78 пациентов с послеоперационной болью. Результаты проведенного исследования эффективности Бупраксона показали, что ЛП с высокой степенью достоверности уменьшал интенсивность боли при ее оценке пациентами по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Наиболее выраженный эффект отмечался у пациентов с исходной сильной болью и болью средней интенсивности. В последующие дни исследования у пациентов, продолжавших принимать Бупраксон, сохранялось значимое ее уменьшение после использования препарата. Начало анальгетического эффекта отмечалось через 30 мин после приема Бупраксона почти у трети участников исследования. Максимальное проявление анальгетического действия Бупраксона наблюдалось через 3 часа после сублингвального приема ЛП. Через 5 часов после приема анальгетический эффект ЛП статистически значимо уменьшался. Аналогичные оценкам по ВАШ закономерности времени и степени выраженности анальгетического эффекта Бупраксона были отмечены при использовании словесной шкалы оценки интенсивности болевого синдрома.

Результаты проведенного исследования безопасности Бупраксона показали, что из 78 пролеченных пациентов у 9 (11,53%) пациентов были зафиксированы НЯ, типичные для ЛП группы сильных опиоидов. Практически все НЯ носили легкий или умеренный характер и не требовали отмены ЛП. Симптомы нежелательных явлений прекращались в течение суток. Выраженной эйфории, а также выраженной седации у пациентов, принимавших ЛП Бупраксон, на протяжении исследования не наблюдалось.

Первый опыт применения Бупраксона у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом (ХБС)

Пострегистрационное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики проведено на базе Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. В исследование включены 22 онкологических пациента с ХБС, получавшие противоопухолевую терапию в стационаре. У 12 пациентов удалось подобрать эффективную дозу

Бупраксона в течение 2–3 дней и был достигнут эффективный контроль боли. Из них 4 пациента получали Бупраксон курсом 5–10 дней на фоне успешной противоопухолевой терапии; за этот период боль регрессировала, и ЛП был отменен. Еще 8 пациентов применяли ЛП более 14 дней; 6 из них при выписке был рекомендован дальнейший прием Бупраксона и выписан рецепт на него.

У всех пациентов отмечались генерализованные опухолевые процессы различных локализаций с отдаленными метастазами: рак молочной железы, рак легкого, лейомиосаркома правой боковой массы крестца, рак желудка, рак двенадцатиперстной кишки, рак поджелудочной железы, рак ректосигмоидного соединения толстой кишки.

Время начала анальгетического действия варьировало от 30 до 45 мин, максимальный эффект развивался через 40–60 мин, а длительность эффекта после приема одной таблетки составляла от 4 до 8 часов в зависимости от интенсивности боли.

В качестве примера приводим 2 типичных клинических случая применения Бупраксона при лечении ХБС онкологического генеза.

Клинический случай № 1

Пациент А., 52 года. Диагноз: рак прямой кишки cT3N2aM1b (метастазы в печень и легкие), стадия IVB. Эндоскопическая баллонная дилатация опухолевого стеноза (03.03.2022 г.). Более 2 лет получает полихимиотерапию (ПХТ) на фоне прогрессирования заболевания. По данным МРТ (24.07.2024 г.) — распространение опухолевого процесса из верхне-ампулярного отдела прямой кишки в мезоректальную клетчатку и правую часть крестца.

Жалобы на боли в области крестца, поясничного отдела позвоночника с иррадиацией в нижние конечности, онемение по задней поверхности бедер и голеней. Интенсивность боли — 7–8 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10). По опроснику DN4 = 4 балла (наличие нейропатического компонента). Ранее получал лорноксикам (МНН: лорноксикам, торговое название: ксефокам рапид) 8 мг 2 раза/сут, затем габапентин (торговое название: тебантин) 300 мг 3 раза/сут, трамадол (торговое название: трамал) 100 мг в/м с недостаточным эффектом. Назначенный тапентадол (торговое название: палексия) 100 мг 2 раза/сут был отменен из-за НЯ (спутанность сознания, анорексия). На момент осмотра — обезболивание кеторолаком (МНН: кеторолак, торговое название: кеторол) 30 мг в/м до 3–4 раз/сут с недостаточным эффектом. 26.09.2024 г. выполнено эндоскопическое стентирование по поводу опухолевого стеноза толстой кишки, после чего присоединились боли в животе в области стента.

Назначена терапия: Бупраксон по 1 таблетке (0,2 мг/0,2 мг) 3 раза/сут (каждые 8 часов); при прорывах боли — кеторолак (торговое наименование: кеторол экспресс) 10 мг не более 2 раз/сут; прега-

балин (лирика) 75 мг 1 капсула на ночь; омепразол (МНН: омепразол (омез) 20 мг 1 раз/сут.

С первых суток терапии отмечен достаточный анальгетический эффект Бупраксона в дневное время, однако при движении сохранялись простреливающие боли (преимущественно справа). На фоне терапии интенсивность боли снизилась до 2–3 баллов по ЧРШ. Кеторолак пациент применял 1 раз в 2–3 дня при прорывах боли. Ночной сон не нарушался. НЯ со стороны ЦНС и значимого угнетения кишечного пассажа не отмечалось. Через месяц терапии доза прегабалина увеличена до 150 мг/сут, доза Бупраксона оставалась стабильной (3 табл/сут) в течение 3 месяцев на фоне стабилизации опухолевого процесса.

С 25.12.2024 г. по 04.03.2025 г. отмечено прогрессирование заболевания с усилением боли. Доза Бупраксона увеличена до 4–5 табл/сут. Прегабалин отменен из-за головокружения при попытке повышения дозы до 300 мг/сут. Кеторолак применялся 1–2 раза/нед. С 04.03.2025 г. доза Бупраксона увеличена до максимальной — 8 табл/сут (по 2 табл. 4 раза/сут) в комбинации с кеторолаком (не более 1–2 табл/сут). На этой дозе достигнут оптимальный контроль боли (2–4 балла по ЧРШ) без НЯ. По данным МРТ (11.04.2025 г.) усиление боли было связано с увеличением объема опухоли в прямой кишке, появлением метастаза в левой подвздошной кости и подвздошном лимфоузле. Назначена паллиативная лучевая терапия (ЛТ) на область крестца (РОД 6,5 Гр, СОД 26 Гр). Обезболивающая терапия продолжалась в прежнем объеме.

На фоне ЛТ терапии (с 04.03.2025 г.) боль оставалась стабильно контролируемой в течение двух недель на дозе Бупраксона 7–8 табл/сут. Через 2 недели после ЛТ отмечено снижение интенсивности боли, дозу Бупраксона уменьшили до 6 табл/сут в комбинации с дексаметазоном 4 мг п/к в течение 2 недель. Через 2 недели боль возобновилась, дозу Бупраксона вновь увеличили до 8 табл/сут. Пациенту была рекомендована установка интратекальной морфиновой помпы, от которой он отказался. В дальнейшем пациент получал паллиативное лечение по месту жительства (г. Ростов-на-Дону).

В качестве резюме по данному случаю следует отметить, что у пациентов с колоректальным раком и постоянной угрозой кишечной непроходимости проведение обезболивающей терапии опиоидами сопряжено с риском развития кишечной непроходимости, поскольку они угнетают перистальтику кишечника. ЛП выбора в такой ситуации являются комбинированные анальгетики, такие как оксикодон+налоксон и бупренорфин+налоксон. Мы полагаем, что применение Бупраксона позволило данному пациенту избежать развития кишечной непроходимости и связанного с ней хирургического вмешательства, которое могло бы быть фатальным. Суммарная продолжительность приема Бупраксона составила 9 месяцев, в течение

которых пациент не нуждался в инъекционных анальгетиках. В дальнейшем он был переведен на пероральный и парентеральный морфин в эквивалентной дозе по месту жительства.

К недостаткам Бупраксона можно отнести относительно медленное начало действия после сублингвального приема и ограничение по максимальной суточной дозе (8 таблеток), что при усилении ХБС может потребовать ротации на морфин или ТТС фентанила. Максимальная суточная доза Бупраксона (1,6 мг бупренорфина) примерно эквивалентна 120 мг перорального или 40 мг парентерального морфина [2]. Очевидно, что величина максимальной суточной дозы должна быть обоснованно откорректирована.

Клинический случай № 2

Пациентка Н., 74 года. Диагноз: множественная миелома. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь II ст., неконтролируемая АГ, риск ССО 3. Госпитализирована в отделение высокودозной химиотерапии для проведения ПХТ по схеме VCD (бортезомиб [Велкейд], циклофосфамид, дексаметазон).

По данным ПЭТ/КТ: мягкотканное образование в теле и правой дужке С4 позвонка (26x27 мм) с пролабированием в позвоночный канал; очаги деструкции в теле Th2, головке левой плечевой кости; очаг уплотнения в головке правой плечевой кости.

Жалобы при поступлении: периодические боли в шее с иррадиацией в правую надключичную область и руку, усиливающиеся к вечеру. Интенсивность боли — 6–7 баллов по ЧРШ, DN4=4. Ночной сон нарушен из-за боли. Более 1 месяца принимала кеторолак (кеторол экспресс) 2–3 раза/сут с недостаточным эффектом. Накануне госпитализации назначен трамадол (трамал) 50 мг 2 раза/сут, однако значимого анальгетического эффекта не последовало (дополнительно принимался кеторолак), отмечалась тошнота в течение 4 часов. При госпитализации к трамадолу добавлен прегабалин (лирика) 75 мг 2 раза/сут. На следующий день эффективный контроль боли не достигнут, тошнота усиливалась. Принято решение о замене трамадола на Бупраксон по 1 таблетке 3 раза/сут (в 9:00, 17:00, 21:00). Прегабалин продолжали в той же дозе.

С первого приема Бупраксон переносился хорошо, НЯ отсутствовали. Начало эффекта — через 1 час, длительность анальгезии после первой таблетки составила 8 часов, а в комбинации с прегабалином 75 мг — до 12 часов. На фоне ПХТ боль быстро регрессировала до 2–3 баллов по ЧРШ. Дозу Бупраксона снизили до 2, а затем до 1 табл./сут на фоне приема прегабалина 75 мг на ночь. Через 7 дней Бупраксон был отменен. При выписке пациентке выписан рецепт на прегабалин 75 мг (14 капсул) с рекомендацией приема по 1 капсуле на ночь в течение 2 недель.

В данном случае проявились положительные свойства Бупраксона: неинвазивный путь введения, отсутствие НЯ со стороны ЖКТ, длительная аналгезия, хорошая совместимость с габапентиноидами, отсутствие синдрома отмены при кратковременном применении в низких дозах. Недостатком, как и в первом случае, является медленное начало действия.

Заключение

Доклиническая и клиническая разработка ЛП Бупраксон проводилась Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И. П. Павлова в соответствии с Федеральной целевой программой «Комплексные меры противодействия злоупотреблению наркотиками и их незаконному обороту на 2002–2004 годы» (постановление Правительства Российской Федерации от 23.01.2002 №44) и государственным контрактом № 555Д «Проведение медико-биологических и молекулярно-генетических исследований, усовершенствование и разработка новых технологий диагностики, профилактики и лечения наркоманий» от 3 июня 2003 г. Соисполнителем работы выступил ФГУП «Московский эндокринный завод», специалисты которого разработали сублингвальную лекарственную форму. В целом разработка ЛП заняла более 10 лет, включая подготовку досье на регистрацию ЛП. Бупраксон был зарегистрирован 21.07.2016 г., и включен в Государственный реестр лекарственных средств под регистрационным номером ЛП-003748. В настоящее время показания к применению Бупраксона обозначены следующим образом: «Бупраксон показан к применению у взрослых старше 18 лет для лечения болевого синдрома средней и сильной интенсивности». Благодаря наличию в составе антагониста опиоидных рецепторов (наллоксона) согласно Приказу Минздрава России от 24 ноября 2021 г. N 1094н. Бупраксон выписывается на рецептурном бланке формы N 148-1/у-88. Стартовая разовая доза составляет 1–2 таблетки. Максимальная суточная доза — 8 таблеток (1,6 мг бупренорфина + 1,6 мг налоксона).

Проведенные доклинические и предрегистрационные клинические исследования показали, что ЛП обладает выраженным анальгетическим потенциалом и повышенной наркологической безопасностью, что позволяет прогнозировать меньший риск опиоид-индуцированных неблагоприятных эффектов, возможности диверсификации и утечки в нелегальный оборот.

Клиническое применение Бупраксона при оказании медицинской помощи онкологическим больным с болевым синдромом началось сравнительно недавно в условиях реальной клинической практики специалистами Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена (филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»

Минздрава России). Первый опыт применения ЛП и приведенные клинические примеры позволили составить определенное клиническое впечатление и выявить положительные клинические свойства при отдельных нозологиях. В частности, по клиническому случаю №1 отмечается, что при данной форме онкологического заболевания в условиях постоянной угрозы развития кишечной непроходимости достаточно сложно найти высокоэффективный опиоидный анальгетик, который практически не попадал бы в желудок, всасывался в полости рта и не тормозил бы перистальтику кишечника, что угрожает развитию непроходимости, а для конкретного пациента, представленного в описании, могло быть фатальным. Следует также отметить, что пока пациент наблюдался в течение 9 месяцев в Центре и получал Бупраксон, его терапевтический эффект сохранялся, т.е. не развивалась толерантность к его анальгетическому эффекту.

Клинический случай №2 продемонстрировал, как можно использовать Бупраксон коротким недельным курсом (3 таблетки в сутки – 2 дня, 2 таблетки в сутки – 2 дня, 1 таблетку в сутки – 2 дня) при проведении противоопухолевой терапии и быстро его отменить, когда исчезнет необходимость. Пациентка отметила хорошую переносимость ЛП, мягкий обезболивающий эффект, который наступал постепенно и длился до 8 часов. При отмене не отмечалось признаков синдрома отмены.

Таким образом, к положительным свойствам Бупраксона относятся неинвазивный путь введения, отсутствие НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, достаточно длительная и управляемая аналгезия, хорошая совместимость с габапентиноидами, широко применяемыми при ХБС, отсутствие толерантности при длительном применении (на примере первого случая из практики), а также синдрома отмены, как минимум, при кратковременном применении.

Приведенный материал отражает первое клиническое впечатление от применения ЛП у онкологических пациентов, и предстоят сравнительные рандомизированные исследования в условиях реальной клинической практики, которые в полной мере должны раскрыть все положительные фармакотерапевтические свойства Бупраксона в онкологии, а также подтвердить пониженный риск его утечки в нелегальный оборот опиоидов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Авторы декларируют отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The authors declare that he has no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

- van den Beuken-van Everdingen M. H., Hochstenbach L. M., Joosten E. A. et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis // *J Pain Symptom Manage.* 2016. Vol. 51, № 6. P. 1070–1090.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>.
- Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи». Утв. Минздравом России, 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/400_2 (дата обращения: 03.02.26).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Бупраксон https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-003748/InstrImg_2023_05_04_1492957/d596f484-726b-47c3-a494-25659e8d8e9e.pdf (дата обращения: 03.02.26).
- Sadée W., Rosenbaum J. S., Herz A. Buprenorphine: differential interaction with opiate receptor subtypes in vivo // *J Pharmacol Exp Ther.* 1982. Vol. 223, № 1. P. 157–62. PMID: 6288917. [https://doi.org/10.1016/s0022-3565\(25\)33306-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3565(25)33306-9).
- Negus S. S., Picker M. J., Dykstra L. A. Kappa antagonist properties of buprenorphine in non-tolerant and morphine-tolerant rats // *Psychopharmacology (Berl).* 1989. Vol. 98, № 1. P. 141–3. <https://doi.org/10.1007/BF00442021>.
- Jasinski D. R., Pevnic J. S., Griffith J. D. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction // *Arch Gen Psychiatry.* 1978. Vol. 35, № 4. P. 501–16. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770280111012>.
- Brewster D., Humphrey M. J., Mcleavy M. A. The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administration // *J Pharm Pharmacol.* 1981. Vol. 33, № 8. P. 500–6. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1981.tb13848.x>.
- Kuhlman J. J. Jr, Lalani S., Maglailo J. Jr et al. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine // *J Anal Toxicol.* 1996. Vol. 20, № 6. P. 369–78. <https://doi.org/10.1093/jat/20.6.369>. PMID: 8889672.
- Bullingham R. E., McQuay H. J., Dwyer D. et al. Sublingual buprenorphine used postoperatively: clinical observations and preliminary pharmacokinetic analysis // *Br J Clin Pharmacol.* 1981. Vol. 12, № 2. P. 117–22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01189.x>. PMID: 7306425; PMCID: PMC1401880.
- Cicero T. J., Inciardi J. A., Muñoz A. Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002–2004 // *J Pain.* 2005. Vol. 6, № 10. P. 662–72. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.05.004>. PMID: 16202959.
- Partanen T. A., Vikatmaa P., Tukiainen E. et al. Outcome after injections of crushed tablets in intravenous drug abusers in the Helsinki University Central Hospital // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009. Vol. 37, № 6. P. 704–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.016>. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19328024.
- Obadia Y., Perrin V., Feroni I. et al. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users // *Addiction.* 2001. Vol. 96, № 2. P. 267–72. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2001.96226710.x>. PMID: 11182872.
- Vidal-Trecan G., Varescon I., Nabet N., Boissonnas A. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France // *Drug Alcohol Depend.* 2003. Vol. 69, № 2. P. 175–81. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(02\)00312-5](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(02)00312-5). PMID: 12609698.
- Aitken C. K., Higgs P. G., Hellard M. E. Buprenorphine injection in Melbourne, Australia—an update // *Drug Alcohol Rev.* 2008. Vol. 27, № 2. P. 197–9. <https://doi.org/10.1080/09595230701829553>. PMID: 18264882.
- Jenkinson R. A., Clark N. C., Fry C. L., Dobbin M. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? // *Addiction.* 2005. Vol. 100, № 2. P. 197–205. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00958.x>. PMID: 15679749.
- Harris D. S., Jones R. T., Welm S. et al. Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine // *Drug Alcohol Depend.* 2000. Vol. 61, № 1. P. 85–94. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(00\)00126-5](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(00)00126-5). PMID: 11064186.
- Bullingham R. E., McQuay H. J., Porter E. J. et al. Sublingual buprenorphine used postoperatively: ten hour plasma drug concentration analysis // *Br J Clin Pharmacol.* 1982. Vol. 13, № 5. P. 665–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1982.tb01434.x>. PMID: 7082534; PMCID: PMC1402077.
- Chiang C. N., Hawks R. L. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone // *Drug Alcohol Depend.* 2003. Vol. 70, № 2 Suppl. P. S39–47. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(03\)00058-9](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(03)00058-9). PMID: 12738349.
- Пчелинцев М. В. Сравнительное изучение анальгетического эффекта бупренорфина и сочетаний бупренорфина с налоксоном в различных соотношениях при сублингвальном введении крысам линии WISTAR с использованием методики “отдергивания хвоста” // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. 2012. Т. 19, № 4. С. 61–6.
- Пчелинцев М. В., Звартау Э. Э. Доклиническое исследование нового отечественного анальгетического лекарственного средства на основе бупренорфина и налоксона (бупраксона), отличающегося мощным болеутоляющим эффектом и невысоким наркогенным потенциалом // *Клин. фармакол. тер.* 2005. Т. 4, приложение. С. 211–2.
- Журкович И. К., Руденко А. О., Человечкова В. В. и др. Определение бупренорфина и налоксона в плазме крови пациентов методом вжжх-масс-спектрометрии // *Химико-фармацевтический журнал.* 2014. Т. 48, № 10. С. 51–56. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2014-48-10-51-56>.

References

- van den Beuken-van Everdingen M. H. J., Hochstenbach L. M. J., Joosten E. A. J. et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(6):1070–1090. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>.
- Chronic pain syndrome in adult patients requiring palliative medical care: clinical guidelines. Approved by the Ministry of Health of Russia. 2023. (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/400_2 (accessed: 03.02.26).
- Bupraxon: instructions for medical use. (In Russ.). URL: https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-003748/InstrImg_2023_05_04_1492957/d596f484-726b-47c3-a494-25659e8d8e9e.pdf (accessed: 03.02.26).
- Sadée W., Rosenbaum J. S., Herz A. Buprenorphine: differential interaction with opiate receptor subtypes in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982;223(1):157–162. PMID: 6288917.
- Negus S. S., Picker M. J., Dykstra L. A. Kappa antagonist properties of buprenorphine in non-tolerant and morphine-tolerant rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;98(1):141–143. <https://doi.org/10.1007/BF00442021>.
- Jasinski D. R., Pevnic J. S., Griffith J. D. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 1978;35(4):501–516. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770280111012>.
- Brewster D., Humphrey M. J., Mcleavy M. A. The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administration. *J Pharm Pharmacol.* 1981;33(8):500–506. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1981.tb13848.x>.

8. Kuhlman J. J. Jr, Lalani S., Magluilo J. Jr et al. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol.* 1996;20(6):369–378. <https://doi.org/10.1093/jat/20.6.369>.
9. Bullingham R. E., McQuay H. J., Dwyer D. et al. Sublingual buprenorphine used postoperatively: clinical observations and preliminary pharmacokinetic analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12(2):117–122. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01189.x>.
10. Cicero T. J., Inciardi J. A., Muñoz A. Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002–2004. *J Pain.* 2005;6(10):662–672. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.05.004>.
11. Partanen T. A., Vikatmaa P., Tukiainen E. et al. Outcome after injections of crushed tablets in intravenous drug abusers in the Helsinki University Central Hospital. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(6):704–711. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.016>.
12. Obadia Y., Perrin V., Feroni I. et al. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction.* 2001;96(2):267–272. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2001.96226710.x>.
13. Vidal-Trecan G., Varescon I., Nabet N., Boissonnas A. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug Alcohol Depend.* 2003;69(2):175–181. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(02\)00312-5](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(02)00312-5).
14. Aitken C. K., Higgs P. G., Hellard M. E. Buprenorphine injection in Melbourne, Australia—an update. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27(2):197–199. <https://doi.org/10.1080/09595230701829553>.
15. Jenkinson R. A., Clark N. C., Fry C. L., Dobbin M. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addiction.* 2005;100(2):197–205. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00958.x>.
16. Harris D. S., Jones R. T., Welm S. et al. Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug Alcohol Depend.* 2000;61(1):85–94. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(00\)00126-5](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(00)00126-5).
17. Bullingham R. E., McQuay H. J., Porter E. J. et al. Sublingual buprenorphine used postoperatively: ten hour plasma drug concentration analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13(5):665–673. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1982.tb01434.x>.
18. Chiang C. N., Hawks R. L. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(2 Suppl):S39–S47. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(03\)00058-9](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(03)00058-9).
19. Pchelintsev M. V. Comparative study of the analgesic effect of buprenorphine and combinations of buprenorphine with naloxone in different ratios during sublingual administration to Wistar rats using the “tail flick” method. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova.* 2012;19(4):61–66. (In Russ.).
20. Pchelintsev M. V., Zvartau E. E. Preclinical study of a new domestic analgesic drug based on buprenorphine and naloxone (Bupraxon), characterized by a powerful analgesic effect and low narcogenic potential. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2005;(4 Suppl):211–212. (In Russ.).
21. Zhurkovich I. K., Rudenko A. O., Chelovechkova V. V. et al. Determination of buprenorphine and naloxone in patient plasma by HPLC-mass spectrometry. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 2014;48(10):51–56. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2014-48-10-51-56>. (In Russ.).

Информация об авторах

Абузарова Гузель Рафаиловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным, МНИОИ им П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия), профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А. И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России (Москва, Россия), Abuzarova_mnioi@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>; **Вернюк Мария Андреевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия), vernyuk_mnioi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>; **Вербицкая Елена Владимировна**, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), Everbitskaya@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>; **Пчелинцев Михаил Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), mvpchelintsev@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2582-3957>; **Сарманаева Регина Рашитовна**, врач центра паллиативной помощи онкологическим больным, МНИОИ им П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А. И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России (Москва, Россия), r.sarm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>; **Звартан Эдвин Эдуардович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), zvartau.edwin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3597-7482>.

Information about authors

Guzel R. Abuzarova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Palliative Care Center for Cancer Patients, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Centre for Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia), Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia), Abuzarova_mnioi@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>; **Maria A. Vernyuk**, Cand. of Sci. (Med.), Head, Department of High-Dose Chemotherapy with Bone Marrow Transplantation Unit, Department of Drug Therapy for Tumors, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Centre for Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia), vernyuk_mnioi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>; **Elena V. Verbitskaya**, Cand. of Sci. (Biol.), Candidate of Biological Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Everbitskaya@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>; **Mikhail V. Pchelintsev**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), mvpchelintsev@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2582-3957>; **Regina R. Sarmanaeva**, Physician, Palliative Care Center for Cancer Patients, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Centre for Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia), Assistant, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia), r.sarm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>; **Edwin E. Zvartau**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), zvartau.edwin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3597-7482>.



Персоналии
УДК 616.24 +616-097(092)Федосеев
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-77-81>

К 95-ЛЕТИЮ ВЫДАЮЩЕГОСЯ ПУЛЬМОНОЛОГА И АЛЛЕРГОЛОГА ГЛЕБА БОРИСОВИЧА ФЕДОСЕЕВА

*Дорогому учителю
и большому другу посвящается*

В. И. ТРОФИМОВ, В. Н. МАРЧЕНКО,
Н. Л. ШАПОРОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 06.06.2025; одобрена после рецензирования 09.07.2025; принята к публикации 02.02.2026

Резюме

4 сентября 2025 г. Глебу Борисовичу Федосееву – выдающемуся советскому и российскому пульмонологу, аллергологу, основателю научной школы изучения бронхиальной астмы, члену-корреспонденту РАН, заслуженному деятелю науки РФ – исполнилось бы 95 лет. Его жизнь была неразрывно связана с Первым Ленинградским институтом имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом имени академика И. П. Павлова), где он прошел путь от студента до заведующего кафедрой, оставив после себя плеяду учеников и фундаментальные исследования в области респираторной медицины. Светлая память навсегда останется в сердцах его учеников, коллег и больных.

Ключевые слова: Федосеев Глеб Борисович, пульмонолог, аллерголог, кафедра госпитальной терапии

Для цитирования: Трофимов В. И., Марченко В. Н., Шапорова Н. Л. К 95-летию выдающегося пульмонолога и аллерголога Глеба Борисовича Федосеева. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2025;104(4):77–81. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-77-81>.

* **Автор для переписки:** Валерий Николаевич Марченко, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, +7-911-227-43-15. E-mail: marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>.

Personalities

DEDICATED TO THE 95TH ANNIVERSARY OF THE OUTSTANDING PULMONOLOGIST AND ALLERGIST GLEB BORISOVICH FEDOSEEV

*Dedicated to a dear teacher
and great friend*

VASILY I. TROFIMOV, VALERII N. MARCHENKO,
NATALIA L. SHAPOROVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 06.06.2025; approved after reviewing 09.07.2025; accepted for publication 02.02.2026

Summary

On September 4, 2025, Gleb Borisovich Fedoseev – a distinguished Soviet and Russian pulmonologist, allergologist, founder of the scientific school for the study of bronchial asthma, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, and Honored Scientist of the Russian Federation, would have turned 95 years old. His life was inextricably linked with the First Pavlov Leningrad Штымерей (St. Petersburg State Medical University), where he rose from student to head of department, leaving behind a cohort of disciples and fundamental research in the field of respiratory medicine. His bright memory will forever remain in the hearts of his students, colleagues, and patients.

Keywords: Fedoseev Gleb Borisovich, pulmonologist, allergologist, Hospital Therapy Department

For citation: Trofimov V. I., Marchenko V. N., Shapорова N. Dedicated to the 95th anniversary of the outstanding pulmonologist and allergist Gleb Borisovich Fedoseev. *New St. Petersburg Medical Records.* 2025;104(4):77–81. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-77-81>.

* **Corresponding author:** Valerii N. Marchenko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>.

Глеб Борисович родился 4 сентября 1930 г. в Ленинграде, городе, с которым неразрывно была связана вся его жизнь, в семье ленинградских интеллигентов (отец – инженер, мать – врач). Отрочество и юность Глеба Борисовича пришлось на трудные военные и послевоенные годы, когда семья несколько лет находилась в эвакуации. В 1948 г. Глеб Борисович поступил в Первый Ленинградский медицинский институт (ЛМИ) имени академика

И. П. Павлова, определив тем самым свою судьбу на всю жизнь. Уже в студенческие годы проявились его незаурядные способности и тяга к научному познанию. После окончания института в 1954 г. он был зачислен в клиническую ординатуру, а затем и в аспирантуру на кафедру госпитальной терапии, что стало началом его многолетней связи с этим подразделением университета. Здесь определились главные направления научной работы: пульмоноло-



Глеб Борисович Федосеев
Gleb Borisovich Fedoseev

гия, аллергология и, прежде всего, проблема бронхиальной астмы. Его учителем и научным руководителем стал один из крупнейших отечественных специалистов по бронхиальной астме профессор Пантелеймон Константинович Булатов, чье влияние во многом предопределило дальнейший научный путь Федосеева. Эта научная преемственность позже найдет свое воплощение в совместной монографии Г. Б. Федосеева и П. К. Булатова «Бронхиальная астма» (1975), которая стала своеобразной «передачей эстафеты» в изучении этого заболевания.

В 1962 г. Глеб Борисович защитил кандидатскую диссертацию на тему «О нарушениях регуляции легочного дыхания у больных бронхиальной астмой». С 1962 г. Глеб Борисович становится ассистентом, а с 1965 г. доцентом кафедры госпитальной терапии. В 1970 г. Глеб Борисович защищает докторскую диссертацию «Клинико-иммунологическая характеристика больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы». Эти работы заложили основу для его дальнейших исследований и определили магистральное направление научной деятельности. Основным научным достижением Федосеева стала разработка концепции клинко-патогенетических вариантов течения бронхиальной астмы в соответствии с ведущими механизмами па-

тогенеза. Он предложил модификацию классификации бронхиальной астмы А. Д. Адо и П. К. Булатова (1969), дополнив и расширив ее таким образом, что она позволяла практическим врачам детально уточнять диагноз и выбирать индивидуализированную терапию для каждого пациента. Помимо традиционных форм бронхиальной астмы, Федосеев выделял дистормональный, нервно-психический, холинергический и аутоиммунный варианты, что существенно дополнило представления о механизмах развития заболевания. При дистормональном варианте он показал связь развития и обострения астмы не только со снижением функции коры надпочечников, но и с дизоварийными нарушениями. Нервно-психический механизм патогенеза он рассматривал в случаях, когда нервно-психические факторы способствовали провокации и фиксации астматических симптомов. Особое внимание Глеб Борисович уделял анализу развития бронхиальной астмы на разных этапах формирования патологического состояния, включая доклинический этап (этап биологических дефектов). Он разрабатывал вопросы донозологической диагностики, выделяя этап предастмы. Этот подход был особенно актуален для раннего выявления и профилактики бронхообструктивных заболеваний.

В 1970 г. он получил звание профессора и с 1975 г., после кончины П. К. Булатова, Глеб Борисович стал заведующим кафедрой госпитальной терапии Первого Ленинградского медицинского института, которой руководил более четверти века – до 2001 г. Этот период стал временем расцвета кафедры и формирования мощной научной школы. Под руководством Федосеева кафедра превратилась в ведущий центр изучения заболеваний органов дыхания в стране. Он сумел объединить вокруг себя огромный коллектив ученых, исследовавших проблемы бронхиальной астмы и аллергии. Кафедра стала базой для подготовки высококвалифицированных специалистов не только для Санкт-Петербурга, но и для всей России. Глеб Борисович уделял большое внимание совершенствованию подготовки и повышению квалификации врачей-терапевтов Санкт-Петербурга. По его инициативе был организован и проводился лекционный курс для практических врачей по различным разделам внутренних болезней, который вели ведущие специалисты города. С 1998 г. под его руководством на кафедре госпитальной терапии проводились сертификационные циклы повышения квалификации и первичной специализации для врачей из различных городов России и СНГ по специальности «аллергология и иммунология».

Одним из главных достижений Глеба Борисовича стало создание научной школы изучения бронхиальной астмы, которая получила признание далеко за пределами России. Под его руководством было выполнено и успешно защищено 102 диссертации (75 кандидатских и 27 докторских диссертаций). Всех защищенных под его руководством он называл своими «научными детьми». Ему посчастливилось – он успел при жизни побывать на защитах диссертаций своих «научных правнуков». Среди его учеников – ведущие специалисты в области пульмонологии и аллергологии, работающие в различных регионах России и зарубежных странах. Федосеев был известен как блестящий лектор, педагог и врач. Его клинические разборы, лекции и выступления на различных врачебных форумах собирали большую аудиторию врачей различных специальностей. Коллеги отмечали, что его выступления всегда содержали самую современную информацию и отличались нестандартностью изложения и свежестью мысли. Ученики Глеба Борисовича продолжают развивать заложенные им научные направления. Многие из них возглавляют кафедры, научные лаборатории, клинические отделения, продолжая традиции петербургской школы пульмонологии и аллергологии. Это обеспечивает преемственность научных исследований и передачу накопленного опыта новым поколениям врачей.

Г. Б. Федосеев активно сотрудничал с другими медицинскими и научными учреждениями (ИЭМ, Московские медицинские вузы и др.). С 1973 г. в течение 20 лет профессор Федосеев был заместителем директора Всесоюзного научно-исследовательского института (ВНИИП) МЗ СССР по научной работе. Совместно с Н. В. Путовым им была разработана классификация

неспецифических заболеваний легких. Он был организатором ежегодных Всесоюзных конференций с участием ведущих терапевтов, пульмонологов, на которых обсуждались вопросы классификации заболеваний легких: хроническая пневмония, хронический бронхит и другие. С 1974 г. Глеб Борисович стал председателем проблемной комиссии «Патология органов дыхания». Он был принят в члены Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS), Международной академии пульмонологов и хирургов, Американской коллегии пульмонологов. Неоднократно принимал участие в конгрессах Европейского общества пульмонологов. Еще одним важнейшим направлением научной, организационной и врачебной деятельности Глеба Борисовича, несомненно, была аллергология. Благодаря его энергии, целеустремленности была в 1970-х гг. создана аллергологическая служба Ленинграда. С 1978 г. более 35 лет он был главным внештатным аллергологом Ленинграда (затем Санкт-Петербурга). Во многом заслуга Глеба Борисовича – создание городских аллергологических кабинетов, их оснащение и повышение квалификации аллергологов. По мощности и значимости аллергологическая служба Ленинграда была на втором месте после Москвы. Когда аллергологическая служба в связи с введением новой специальности «врач аллерголог-иммунолог» была преобразована в аллерго-иммунологическую, Глеб Борисович стал уделять большое значение иммунологическому образованию аллергологов. Уже в 2010-х гг. он понимал значимость изучения и диагностики первичных иммунодефицитов и уделял развитию этого направления большое внимание. Эти планы в настоящее время реализуют его ученики. С 1982 г., более 35 лет, Глеб Борисович – бессменный председатель Правления Ленинградского (Санкт-Петербургского) общества терапевтов им. С. П. Боткина. Глеб Борисович входил в состав Правления Российского научного общества терапевтов. Большая работа проводилась им по организации постоянного повышения уровня знаний и квалификации врачей «первичного звена» («Врач должен учиться всю жизнь», – считал он).

С 1992 г. Глеб Борисович являлся главным редактором журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости», основанного им в год 200-летия первого российского медицинского журнала «Санкт-Петербургские врачебные ведомости» Ф. К. Удена. Этот журнал, ориентированный на практикующих врачей, особенно терапевтов, выполнял важную образовательную и научную функцию. Содержание журнала было направлено на интересы рядовых терапевтов, в нем публиковались оригинальные материалы по научной и практической деятельности врачей различных специальностей. В первую очередь журнал являлся всероссийским изданием для врачей общей практики. В журнал присылают свои работы авторы из многих городов России. Особенно приветствовал Глеб Борисович публикацию очерков о наших современниках, российских врачах, самоотверженно работающих в различных уголках России. С 2003 по 2015 гг.

по приказу МЗ РФ Глеб Борисович являлся главным внештатным терапевтом Северо-Западного федерального округа РФ. И с этого времени по инициативе профессора Федосеева проводились конференции терапевтов в областных центрах Северо-Западного федерального округа («Избранные вопросы заболеваний внутренних органов. Современные методы диагностики и лечения»). С 2002 г. был главным организатором ежегодных конгрессов терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ, проходивших с участием ведущих специалистов Северной столицы и других городов страны. Под его руководством всего проведено 18 конгрессов (последний был в апреле 2019 г.).

Но жизнь продолжается, с 2020 г. конгрессы терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ проводились уже под руководством ученика Г. Б. Федосеева, Василия Ивановича Трофимова, а в 2025 г. Санкт-Петербургское общество терапевтов им. С. П. Боткина провело 24-й конгресс, посвященный памяти Глеба Борисовича, в честь его 95-летнего юбилея.

С 2008 г. под руководством Глеба Борисовича Федосеева постоянно проводились циклы повышения квалификации врачей по различным вопросам терапии и смежных дисциплин, организованные Санкт-Петербургским обществом терапевтов им. С. П. Боткина совместно с кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования Первого СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Глеб Борисович являлся членом редколлегии «Российского аллергологического журнала», членом редакционных советов журналов «Пульмонология», «Терапевтический архив» и «Терапия», входил в правление Российского респираторного общества.

Научное наследие Глеба Борисовича Федосеева впечатляет своим объемом и значимостью. Он является автором, соавтором и титульным редактором 19 монографий, редактором и автором 4 сборников научных трудов, автором и соавтором более 420 статей, в том числе и в зарубежных журналах, и 7 изобретений. Его работы охватывают широкий спектр проблем пульмонологии и аллергологии, включая этиологию, патогенез, клинику, диагностику, лечение и профилактику бронхиальной астмы. Среди наиболее значимых публикаций следует отметить совместную с П. К. Булатовым монографию «Бронхиальная астма» (1975), а также работы по респираторному оксалозу и аутопатогении, общей и частной аллергологии, многотомника «Синдромная диагностика» и многих других.

Выдающиеся заслуги Глеба Борисовича Федосеева получили широкое признание научного сообщества и государства. В 1999 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН, а в 2014 г. стал членом-корреспондентом РАН в рамках присоединения РАМН и РАСХН к РАН. Ранее он получил звание заслуженного деятеля науки РФ. За плодотворную многолет-

нюю работу профессор Г. Б. Федосеев был удостоен государственных наград: орден «Знак Почета» (1976), орден Трудового Красного Знамени (1986), звание «Заслуженный деятель науки РФ (1980), медаль «За заслуги перед отечественным здравоохранением», значок «Отличник здравоохранения», медаль «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина», серебряная медаль ВДНХ за комплекс работ по баротерапии больных бронхиальной астмой (БА), золотая медаль ВДНХ за комплекс работ по изучению БА, медаль «Ветеран труда», диплом Почетного доктора Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Эти награды отражали не только его научные достижения, но и вклад в практическое здравоохранение, и подготовку медицинских кадров.

Глеб Борисович Федосеев скоропостижно скончался 11 мая 2019 г. в Санкт-Петербурге и был похоронен на Большеохтинском кладбище рядом со своей женой. Его смерть стала большой утратой для российской медицины, однако созданное им научное наследие продолжает жить и развиваться. Созданная им научная школа продолжает функционировать, его ученики работают в ведущих медицинских учреждениях страны, передавая накопленные знания и опыт новым поколениям врачей. В то же время многие его ученики работают в странах ближнего и дальнего зарубежья (Азербайджане, Казахстане, Узбекистане, КНР, КНДР, Ливане, Иране, Сирии, Кубе). Кафедра госпитальной терапии ПСПбГМУ имени И. П. Павлова, которой Глеб Борисович руководил четверть века, остается одним из ведущих центров подготовки терапевтов и пульмонологов в России. Важно отметить, что жизнь Глеба Борисовича Федосеева была примером служения науке и медицине. Он сумел соединить в себе качества выдающегося ученого, блестящего педагога, талантливого организатора и чуткого врача, и ЧЕЛОВЕКА. Ученики и коллеги Глеба Борисовича Федосеева навсегда сохранят память о нем в своих сердцах.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Авторы декларируют отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The authors declare that he has no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Информация об авторах

Трофимов Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии госпитальной, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), trofvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>; **Марченко Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Республики Северная Осетия–Алания, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>; **Шапорова Наталия Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), shapnl@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6457-5044>.

Information about authors

Vasily I. Trofimov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, head of Department of Hospital Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), trofvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>; **Valerii N. Marchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Republic of North Ossetia–Alania, Professor of Department of Hospital Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>; **Natalia L. Shapорова**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), <http://orcid.org/0000-0002-6457-5044>.

ТРЕБОВАНИЯ К ПОДАЧЕ РУКОПИСЕЙ

для журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости»

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты.

Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

Рукопись

Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис MS Word «Найти и заменить»).

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

Структура рукописи должна соответствовать следующему шаблону:

До основного текста статьи приводят на языке текста статьи и затем повторяют на английском языке следующие элементы издательского оформления: ее заглавие и подзаголовочные данные, основные сведения об авторе (авторах), аннотацию, ключевые слова, благодарности, библиографическую запись для цитирования.

После основного текста статьи приводят на языке текста статьи и затем повторяют на английском языке следующие элементы издательского оформления: дополнительные сведения об авторе (авторах), сведения о вкладе каждого автора, указание об отсутствии или наличии конфликта интересов и детализация такого конфликта в случае его наличия.

Русскоязычная аннотация

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П. С. Иванов, С. И. Петров, И. П. Сидоров).

- **Название статьи.**
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.
- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200–250 слов.

Аббревиатуры и сокращения в аннотации необходимо раскрыть.

В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например:

<http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.
- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать

приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- *Abstract.* Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- *Keywords.* Необходимо указать ключевые слова — от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

- *Таблицы* (должны быть выполнены в программе MS Word) следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо перевести на английский язык.

- *Рисунки* (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

- *Фотографии и другие нерисованные иллюстрации* должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью,

которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx — только в том случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥ 300 dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

- После ключевых слов приводят слова благодарности организациям (учреждениям), научным руководителям и другим лицам, оказавшим помощь в подготовке статьи, сведения о грантах, финансировании подготовки и публикации статьи, проектах, научно-исследовательских работах, в рамках или по результатам которых опубликована статья.

Эти сведения приводят с предшествующим словом «Благодарности:». На английском языке слова благодарности приводят после ключевых слов на английском языке с предшествующим словом “Acknowledgments:”...

Сведения о финансировании исследования, подготовке и публикации статьи могут быть приведены отдельно с предшествующим словом «Финансирование:» (“Funding:” или “Financial Support:”).

- Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список источников

Оформление списка источников осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка источников

Нумерация в списке источников осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

ВНИМАНИЕ!

Не цитируются:

тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;

учебники, учебные пособия;

статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

диссертации;

авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Kim J. Y., Lim B. J., Sohn H. J., Shin D., Oh S. H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible

implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J.* 2014;55(6):1648-1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А. А., Коков А. Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2015. — № 1. — С. 5–9. [Korotkevich A. A., Kokov A. N. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015;(1):5-9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке источников следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Основные сведения об авторе содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- ученая степень, ученое звание, должность;
- наименование организации (учреждения), ее подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.);
- электронный адрес автора (e-mail);
- открытый идентификатор ученого (Open Researcher and Contributor ID — ORCID) (при наличии).

Сведения об авторе (авторах) повторяют на английском языке после заглавия статьи на английском языке. Имя и фамилию автора (авторов) приводят в транслитерированной форме на латинице полностью, отчество сокращают до одной буквы (в отдельных случаях, обусловленных особенностями транслитерации, — до двух букв).

Отдельно указать автора для переписки с контактным номером телефона!

Сведения о вкладе каждого автора, если статья имеет несколько авторов, приводят в конце статьи после «Информации об авторах». Этим сведениям предшествуют слова «Вклад авторов» (“Contribution of the authors:”). После фамилии и инициалов автора в краткой форме описывается его личный вклад в написание статьи (идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи, научное редактирование текста и т. д.).

Пример —

Вклад авторов

Артемяева С. С. — научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; участие в разработке учебных программ и их реализации; написание исходного текста; итоговые выводы. Митрохин В. В. — участие в разработке учебных программ и их реализации; доработка текста; итоговые выводы.

Contribution of the authors:

Artemyeva S. S. — scientific management; research concept; methodology development; participation in development of curricula and their implementation; writing the draft; final conclusions.

Mitrokhin V. V. — participation in development of curricula and their implementation; follow-on revision of the text; final conclusions.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить авторы статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf).

К сопроводительным документам относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). **Временно не требуется.**

Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

2) Письмо-согласие, подписанное каждым автором (ФИО + подпись) по следующей форме:

«Авторы статьи «название статьи...» подтверждают, что:

а) данный материал не был опубликован в других изданиях и не был принят к печати другим издательством / издающей организацией;

б) конфликт интересов отсутствует;

в) в статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию;

г) права на публикацию статьи авторы передают журналу «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости».

Авторы:

ФИО _____ подпись

ФИО _____ подпись»

.....

Дата: