

Оптимизация терапии больных бронхиальной астмой в условиях коронавирусной инфекции

Е.М. Костина , <https://orcid.org/0000-0003-1797-8040>, elmihkostina@yandex.ru

Е.Ю. Трушина, <https://orcid.org/0000-0001-5673-9195>, trushina.lena@mail.ru

Е.А. Орлова, <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии профессионального образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а

Резюме

Бронхиальной астмой (БА) страдают во всем мире. Данная патология является одним из самых распространенных заболеваний дыхательной системы. В 2019 г. во всем мире началась пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), которая внесла большие изменения в жизнь всего населения. Слабой когортой оказались больные БА: в начале пандемии считалось, что пациенты с астмой наиболее подвержены инфицированию COVID-19 и тяжелому течению инфекции. В настоящее время известно, что БА не влияет на степень тяжести течения COVID-19. Существует мнение, что преобладание цитокинов иммунного ответа Th2 и гиперпродукция эозинофилов могут в некоторой степени противодействовать накоплению провоспалительных цитокинов, препятствуя развитию цитокинового шторма при заболевании COVID-19, что и объясняет низкое число инфицированных больных с БА. В период пандемии в клинической больнице № 4 Пензы под наблюдением было 35 пациентов с БА. В качестве базисной терапии больные получали фиксированную форму формотерола/будесонида (Формисонида) в виде дозированного порошкового ингалятора, доставка осуществлялась с помощью устройства доставки «Инхалер CDM» в разовой дозе 4,5/160 мкг. Суточный выбор доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) соответствовал степени тяжести БА. Средние дозы ИГКС получали 17 (48,6%), высокие – 18 чел. (51,4%). Особые свойства будесонида и формотерола дают возможность использовать их комбинацию при лечении БА одновременно в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (терапия по требованию). У препарата Формисонид имеются преимущества: доза строго фиксирована, пациент имеет возможность визуально контролировать полноту полученной дозы и правильность техники ингаляции, что повышает комплаентность пациентов к терапии, особенно в условиях пандемии. Также больным БА в период пандемии COVID-19 необходимо организовать регулярный врачебный контроль в виде консультаций в режиме онлайн через современные мессенджеры, обучить пациентов способам контроля заболевания и режиму дозирования базисной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, COVID-19, будесонид, формотерол, глюкокортикостероиды, базисная терапия

Для цитирования: Костина Е.М., Трушина Е.Ю., Орлова Е.А. Оптимизация терапии больных бронхиальной астмой в условиях коронавирусной инфекции. *Медицинский совет.* 2021;(16):92–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-92-98>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of therapy of patients with bronchial asthma in conditions of coronavirus infection

Elena M. Kostina , <https://orcid.org/0000-0003-1797-8040>, elmihkostina@yandex.ru

Elena Yu. Trushina, <https://orcid.org/0000-0001-5673-9195>, trushina.lena@mail.ru

Ekaterina A. Orlova, <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

Penza Institute for Advanced Training of Doctors – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8a, Stasov St., Penza, 440060, Russia

Abstract

There is suffering with bronchial asthma (BA) all over the world. This pathology is one of the most common diseases of respiratory system. In 2019, the coronavirus infection (COVID-19) pandemic spread all over the world. COVID-19 has made a big difference in the lives of the entire population. Patients with BA appeared to be especially the «weakest» cohort. At the beginning of the pandemic, it was considered that patients with asthma were most susceptible to COVID-19 infection and severe infection. Currently, it is known that BA does not affect on the COVID-19 severity. It is considering opinion that the predominance of cytokines of Th-2 immune response type and the eosinophils overproduction can somehow counteract to accumulation of pro-inflammatory cytokines, preventing development of a «cytokine storm» in COVID-19 disease, which explains the low percentage of infection in patients with BA. During the pandemic, there were 35 patients with BA under observation. As a baseline therapy, patients took a fixed combination of formoterol/budesonide (Formisonide-native) in the metered-dose powder inhaler; delivery method was carried out using «Inhaler CDM» in a single dose of 4.5/160 µg. Daily inhaled glucocorticosteroids (ICS) doses choice was corresponded to asthma severity. Medium ICS doses were taken by 17 patients (48.6%), high doses were taken by 18 patients (51.4%). Special properties of budesonide and formoterol make it possible to use their combination in the treatment of asthma both as baseline therapy and for attacks relief («therapy on demand»). Formisonide-native has advantages: the dose is strictly fixed, the patient has visual control and confidence in the delivered dose, which increases the patient's compliance with therapy, especially in a pan-

demic. Also, during the period of COVID-19, patients with BA need to have followed-up regular medical care in the form of on-line consultations through modern messengers, to be trained to control the disease and implement the basic therapy dosage regimen.

Keywords: bronchial asthma, COVID-19, budesonide, formoterol, glucocorticosteroids, baseline therapy

For citation: Kostina E.M., Trushina E.Yu., Orlova E.A. Optimization of therapy of patients with bronchial asthma in conditions of coronavirus infection. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(16):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-92-98>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных респираторных заболеваний. Астмой страдают более 300 млн чел. в мире¹. По данным эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [1].

Пандемия, связанная с коронавирусной инфекцией, внесла коррективы в жизнь больных БА. Невозможно оставить без внимания пациентов с данной патологией. В этот трудный период пациентам с БА требуется больше внимания, необходим контроль заболевания. У многих пациентов присутствуют страхи заболевания коронавирусной инфекцией и смерти. Новые реалии заставляют нас рассматривать все вопросы диагностики, ведения и лечения больных БА сквозь призму пандемии коронавирусной инфекции.

Коронавирусная инфекция – заболевание, вызванное новым β-коронавирусом (SARS-CoV-2), который был впервые обнаружен в декабре 2019 г. [2]. Коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19) быстро распространилось во всем мире и внесло значимые коррективы в жизнь населения всего мира [3]. После среднего инкубационного периода, составляющего 5–7 дней, заболевание развивается на разных стадиях, вызывая реакции в верхних и нижних дыхательных путях при легкой форме (80–90% пациентов) и прогрессируя до двусторонней пневмонии – при тяжелой (10–20%) [4–6]. У подгруппы пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается острый респираторный дистресс-синдром, требующий лечения в отделении интенсивной терапии.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА ЯВЛЯЕТСЯ ИДЕНТИФИКАТОРОМ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19?

С начала пандемии COVID-19 БА как одному из хронических воспалительных аллергических заболеваний бронхолегочной системы уделяется пристальное внимание из-за поражения общего с новой коронавирусной инфекцией органа-мишени. Изучение патогенетических механизмов влияния БА на риск заражения COVID-19, развитие и исход инфекционного заболевания COVID-19 представляет огромный интерес в респираторном обществе [7].

В одном из первых исследований, проведенных в Китае, было установлено, что БА не является серьезным

фактором риска развития тяжелой формы заболевания COVID-19. Среди 140 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, не было зарегистрировано ни одного случая заболевания БА [8], и в более крупном исследовании, включавшем 1 099 госпитализированных пациентов, БА как сопутствующее заболевание также не была выявлена [9].

В многоцентровом исследовании, проведенном в США, сравнили данные 562 пациентов с COVID-19 и диагнозом «бронхиальная астма», и 2 686 сопоставимых по возрасту, полу и дате постановки диагноза COVID-19 пациентов без астмы. В результате было показано, что обе исследуемые группы нуждались в госпитализации с одинаковой частотой (21% пациентов с астмой и 18% – без астмы), а потребность в искусственной вентиляции легких составила 3 и 4% соответственно. Умерло 7 (1%) пациентов с астмой и 69 (3%) без астмы. Ни у одного из 44 госпитализированных пациентов с тяжелой формой астмы не было летального исхода в связи с COVID-19 [10].

В Бразилии выявлено 347 398 подтвержденных случаев COVID-19, из них 13 868 – с летальным исходом. По данным статистического анализа среди летальных случаев отмечалось следующее соотношение сопутствующих хронических заболеваний: наибольшее число больных страдали сердечно-сосудистой патологией (n = 7318), сахарным диабетом (n = 5627), заболеваниями почек (n = 1219), неврологической патологией (n = 1159), ожирением (n = 742), иммунодефицитными состояниями (n = 740) и БА (n = 397)².

В других странах (Италия, Южная Корея) также отметили отсутствие у больных связи тяжелого течения COVID-19 с БА [11, 12].

Европейское респираторное общество (European Respiratory Society – ERS) опубликовало результаты исследования, в котором не получено достоверных данных о том, что уровень инфицирования SARS-CoV-2 в группе больных БА выше популяционного, а частота госпитализаций таких пациентов сравнима с показателями в контрольных группах [13].

Рассматривается, что вирусные инфекции, в т. ч. и вирус SARS-CoV-2, являются триггерами обострений БА, но могут быть и ее индукторами, способствуя развитию фенотипа «вирусиндуцированная БА» [14–16]. Дыхательная недостаточность, возникающая у больных БА, инфицированных COVID-19, вероятно, будет обусловлена не только объемом поражения легких, но также степенью тяжести бронхообструкции как клинического проявления астмы.

¹ Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020*. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.

² Ministerio da Saude (BR). *Boletim epidemiológico especial COE-COVID-19: semana epidemiológica 21, Brasília (DF)*. Available at: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/29/2020-05-25---BEE17---Boletim-do-COE.pdf>.

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В основе патогенеза БА лежит Th2-тип иммунного ответа, в котором принимают участие цитокины (IL-4, IL-13 и IL-9), обладающие противовоспалительным действием. Например, IL-4 может не только подавлять развитие Th1-клеток из стадии активации Th0-лимфоцитов, но также ингибировать продукцию множества провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-12 [17–19]. Описано, что IL-13 обладает иммунорегуляторным действием за счет ингибирования секреции провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и TNF- α) и хемокинов (IL-8, MIP-1 α и MIP-1 β и хемотаксический белок моноцитов-3) [20]. Кроме того, IL-9 снижает секрецию TNF- α и IL-10, но увеличивает секрецию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) на LPS-активированных моноцитах [21]. Возможно предположить, что преобладание цитокинов Th2-типа может в некоторой степени противодействовать накоплению провоспалительных цитокинов, препятствуя развитию цитокинового шторма при заболевании COVID-19.

РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛОВ В РАЗВИТИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Известно, что эозинофилы играют центральную роль при аллергических заболеваниях, включая астму. Исследования показали потенциальную роль эозинофилов в обеспечении нейтрализации вируса и противовирусной защиты хозяина [20]. Отмечена роль эозинофилов в защите организма от вирусной инфекции [22]. Возможно, Th2-фенотип иммунного ответа и способность к гиперпродукции эозинофилов у больных БА объясняют низкую распространенность БА среди пациентов с COVID-19. Интересные данные по эозинофилам в крови получены в исследовании J.J. Zhang et al., где более половины пациентов, поступивших с COVID-19 (53%), имели эозинопению в день госпитализации [8]. Аналогичным образом в ретроспективном исследовании летальных случаев от COVID-19 авторы отметили, что 81% пациентов имели абсолютное количество эозинофилов ниже нормального диапазона на момент госпитализации [23].

Возможно, эозинофилы обладают защитным действием от вирусной инфекции, но это требует дальнейшего изучения. Таким образом, на сегодняшний день нет однозначного мнения о влиянии эозинофилов на течение инфекций COVID-19 у больных астмой. Патофизиология эозинопении при COVID-19 остается неясной, но, вероятно, является многофакторной, включая ингибирование выхода эозинофилов из костного мозга, блокаду эозинофилопоэза, снижение экспрессии хемокиновых рецепторов / факторов адгезии [24], и (или) прямой апоптоз эозинофилов, индуцированный интерферонами типа I, высвобождаемыми во время острой инфекции [25].

ЗНАЧЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Текущая пандемия COVID-19, связанная с инфекцией тяжелого острого респираторного синдрома, вызванной SARS-CoV-2, поднимает важные вопросы о том, влияет ли

преморбидное использование или продолжающееся введение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) на организм человека. Клиницисты обеспокоены, следует ли людям, инфицированным SARS-CoV-2 и принимающим ИГКС, продолжать или прекращать их прием, учитывая, что ИГКС часто считаются иммунодепрессивными препаратами. Проведенные исследования позволяют предположить, что прием ИГКС может быть полезным в борьбе с вирусными инфекциями, особенно вызванными коронавирусом. Предварительная обработка клеток респираторного эпителия человека *in vitro* будесонидом в сочетании с гликопирронием и формотеролом оказывает ингибирующее действие на репликацию коронавируса HCoV-229E и продукцию цитокинов [26]. Более того, ранние, еще не прошедшие экспертную оценку, данные предполагают, что циклосонид блокирует репликацию РНК SARS-CoV-2 *in vitro* [27] и подавляет его цитопатическую активность [28], что может иметь большое значение для снижения риска развития COVID-19 в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 или уменьшение тяжести заболевания.

Использование ИГКС, несомненно, снижает частоту обострений астмы. Если пациенты со стабильной БА прекращают прием или снижают дозу ИГКС ненадлежащим образом в ответ на опасения по поводу иммуносупрессии и развития COVID-19, они могут подвергаться значительному риску обострения заболевания. Примерно 80% обострений астмы вызваны вирусными инфекциями, в т. ч. распространенными коронавирусами [29]. Следовательно, использование ИГКС должно либо снизить риск заражения, либо изменить последующую воспалительную реакцию и повреждение легких. В настоящее время в условиях пандемии COVID-19 врачи должны знать, что нет никаких доказательств в поддержку отмены ИГКС у пациентов, получавших эти препараты, и это может быть вредным. Пациентам с астмой, у которых наблюдается стабилизация при использовании ИГКС, следует продолжать лечение.

На базе Оксфордского университета было проведено исследование STOIC, посвященное применению будесонида в виде ингаляций у взрослых пациентов [30]. В исследовании были рандомизированы 146 амбулаторных пациентов с подтвержденным заболеванием COVID-19, у 139 была проведена статистическая оценка результатов. 70 пациентов принимали дважды в день 800 мкг ИГКС (будесонид). Контрольная группа (n = 69) получала стандартное лечение. Терапию начинали в первые 7 суток от начала заболевания и по необходимости продолжали до 28 дней. В результате исследования было показано, что раннее применение будесонида на 90% снижало потребность в неотложной помощи и госпитализации у пациентов с COVID-19. Применение будесонида также ассоциировалось с сокращением времени до выздоровления. Среднее время до выздоровления составило 8 суток в группе будесонида и 11 – в группе стандартной терапии. Симптомы на 14-й и 28-й дни терапии сохранялись у меньшего числа пациентов, получавших будесонид. Длительность гипоксии в течение первых 14 дней наблюдения (количество дней с сатурацией кислорода в крови \leq 94%) составила 19 и 22%

в группах будесонида и стандартного лечения соответственно. Авторы исследования сочли эти результаты очень многообещающими и намерены проверить их в более крупных исследованиях. Исследователи предположили, что ИГКС, применяемые для лечения БА, могут оказывать в данном случае протективный эффект.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

В настоящее время многими исследованиями доказано, что риск тяжелого течения COVID-19 у больных БА может быть даже ниже, чем в общей популяции, и оснований для повышенного беспокойства у пациентов с контролируемым течением заболевания нет. Тем не менее больным астмой в период пандемии требуется психологическая поддержка и при необходимости коррекция базисной терапии.

Согласно имеющимся на сегодняшний день представлениям и опыту, ведение больных БА в условиях пандемии должно корректироваться в соответствии с изменившимися условиями. В связи с этим ведущими международными экспертами был разработан документ по ведению больных БА в период пандемии COVID-19³. Согласно этим рекомендациям пациенты не должны отменять базисную терапию, даже если у них есть симптомы COVID-19. Контроль над симптомами БА может обеспечиваться только путем соблюдения адекватного объема базисной терапии, поскольку при прекращении лечения существует риск развития обострений. Обострение БА может потребовать обращения в отделение неотложной помощи, что повысит риск инфицирования. Также обострения БА зачастую требуют применения небулайзерной терапии, что категорически запрещено в период инфицирования COVID-19. Поэтому своевременная коррекция базисной терапии, психологическая поддержка пациентов с БА помогут избежать обострения заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В период пандемии в клинической больнице № 4 Пензы под наблюдением было 35 пациентов с БА. Средний возраст больных составил 63 года. Среди всех больных мужчины составили 13 чел. (37,2%), женщины – 22 (62,8%). Средняя длительность течения БА составляла 8,2 года. Больные имели коморбидные заболевания: сахарный диабет встречался у 5 (14,2%) чел., артериальная гипертензия – у 18 (51,5%), ишемическая болезнь сердца – у 12 (34,3%). Сочетанная патология установлена у 17 (48,6%) больных. Курящих выявлено 7 чел. Среднетяжелое течение астмы наблюдалось у 14 (40%) больных, тяжелое течение – у 21 (60%). Все пациенты с БА получали фиксированную терапию формотеролом/будесонидом (Формисонидом) в виде дозированного порошкового ингалятора, способ доставки осуществлялся с помощью устройства доставки «Инхалер CDM» в разо-

вой дозе 4,5/160 мкг⁴. Суточный выбор доз ИГКС соответствовал степени тяжести заболевания. Средние дозы ИГКС получали 17 (48,6%), высокие дозы – 18 (51,4%) чел.

Контролируемое течение БА наблюдалось у 21 (60%), частично контролируемое – у 8 (22,8%), неконтролируемое – у 6 (17,2%) больных БА. У 6 пациентов имела потребность в препаратах скорой медицинской помощи (β_2 -агонисты короткого действия), которые применяли более 2 раз в неделю.

Всем пациентам проводились плановые осмотры врачом-аллергологом 1 раз в 1–3 мес. для оценки контроля течения БА, пересмотра базисной противоастматической терапии, оценки нежелательных явлений. Динамику течения БА оценивали по частоте и выраженности симптомов, необходимости применения короткодействующих бронхолитиков, объему базисной терапии, толерантности к физической нагрузке и частоте обострений. В связи с пандемией COVID-19 и временным запретом очных визитов в клинику была реализована возможность консультаций с использованием приложений WhatsApp и Viber на смартфонах.

Для индивидуального контроля состояния пациенты использовали пикфлоуметрию, АСТ-тест. Больные вели дневник и при возникновениистораживающих изменений консультировались с врачом онлайн.

Использование фиксированной капсульной комбинации формотерола/будесонида удобно в управлении астмой. Для экстренной бронходилатации самой востребованной комбинацией, используемой как в ежедневной амбулаторной практике, так и в стационаре, является комбинация формотерола/будесонида, обладающая концепцией «вижу – слышу – чувствую»:

- легкий звук вибрации при прохождении воздуха через капсулы;
- 100%-й визуальный контроль благодаря прозрачной капсуле;
- слабосладкий привкус.

«Вижу, как вдыхаю препарат. Слышу, как идет высвобождение препарата за счет вибрации капсулы при вдохе. Ощущаю поступление препарата в дыхательные пути. 100%-й самоконтроль пациентом, уверенность в терапии».

ФИКСИРОВАННАЯ КАПСУЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ФОРМОТЕРОЛА/БУДЕСОНИДА

Особые свойства будесонида и формотерола дают возможность использовать их комбинацию при лечении БА одновременно в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (терапия по требованию) или как поддерживающую терапию.

Будесонид – ИГКС, который оказывает быстрое (в течение нескольких часов) и дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, уменьшая выраженность симптомов и частоту обострений БА. При назначении ингаляционного будесонида отмечается меньшая частота возникновения серьезных нежелательных эффек-

³ Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Interim guidance about COVID-19 and asthma. Updated 2020*. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/12/GINA-interim-guidance-on-COVID-19-and-asthma-20_12_20.pdf.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. *Формисонид®. Регистрационный номер ЛП-003487 от 04.03.2016*. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=144cd54d-3eb6-4d35-86be-0b979c3ef49f&t=.

тов, чем при применении системных глюкокортикостероидов. Будесонид уменьшает выраженность отека слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей.

Формотерол – селективный β_2 -адреномиметик (селективный агонист β_2 -адренорецепторов), вызывает быстрое и длительное расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронходилатирующее действие является дозозависимым, наступает в течение 1–3 мин после ингаляции и сохраняется в течение как минимум 12 ч после приема разовой дозы [31].

Генерический ингаляционный комбинированный препарат в капсульной форме Формисонид используются в нашей стране достаточно широко. Капсульная форма имеет определенные преимущества: доза строго фиксирована, пациент имеет визуальный контроль и уверенность в доставленной дозе (опустошение капсулы после ингаляции). Отечественный препарат имеет особый состав капсулы: она изготовлена не из желатина, а из гипромеллозы – современного вещества на основе целлюлозы. Для порошковых смесей стабильность состава и дозы может зависеть от влажности. Желатиновые капсулы по сравнению с капсулами из гипромеллозы при одних и тех же условиях хранения набирают большее количество влаги. Кроме того, они более эластичны, и риск образования осколков при их разрушении в порошковом ингаляторе меньше. Вдобавок капсулы упакованы в блистеры, что создает дополнительную защиту от внешних факторов при хранении. Используемый для доставки препарата Формисонид однодозовый порошковый капсульный ингалятор «Инхалер CDM» был разработан английским и немецким инженерами в 2007 г., на него был получен международный патент (Россия, Евросоюз, США и другие страны) WO 2007/098870 A1⁵ [32].

Достоинства капсульного типа ингалятора «Инхалер CDM» [33]:

- конструкция «Инхалера CDM» делает возможной выполнение ингаляции даже при малой скорости воздушного потока, ингалятор эффективен и при 30 л/мин, и при 60 л/мин, и при 90 л/мин;
- при изучении аэродинамических свойств ингалятора «Инхалер CDM» и ингаляторов других ведущих производителей все ингаляторы продемонстрировали сопоставимые результаты по показателям однородности дозирования и респиральной фракции в сравнении с референтными;
- капсулы препарата состоят из гипромеллозы – современного вещества на основе целлюлозы;
- простота использования устройства доставки позволяет правильно проводить ингаляцию и соблюдать режим терапии;
- отсутствие проблем с координацией (активация вдохом);
- портативность;
- легочная депозиция выше, чем у дозированных аэрозольных ингаляторов;
- небольшие размеры.

⁵ A simple capsule-based inhaler. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2011135327A1/en>.

Таким образом, Формисонид позволяет реализовывать основную задачу устройства, гарантировать полноту доставляемой дозы и обеспечивать контроль за ее приемом.

Также в настоящее время приветствуется импортозамещение и рассматривается вопрос о возможности использования российских препаратов как наиболее доступной терапии бронхообструктивных заболеваний, так как они могут в полной мере обеспечить неотложную терапевтическую помощь, базисную терапию и длительный бронхолитический контроль [34, 35].

ДЕЙСТВИЯ ВРАЧА ПРИ НИЗКОМ КОНТРОЛЕ АСТМЫ:

- провести беседу с пациентом о необходимости соблюдения объема назначенной терапии и составить план лечения;
- проверить технику ингаляции применяемого препарата, провести обучение правильному использованию;
- проанализировать диагноз бронхиальной астмы;
- повысить объем противовоспалительной терапии – ступень вверх, оценить степень тяжести течения астмы в соответствии со схемой ступенчатой терапии;
- исключить или минимизировать провоцирующие факторы;
- для устранения причин, приводящих к плохому контролю астмы, необходимо проанализировать сопутствующие заболевания, пересмотреть объем терапии по поводу сопутствующей патологии, проконсультировать пациентов, если это необходимо, у узких специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основное внимание при лечении пациентов с БА во время пандемии COVID-19, также как и до нее, направлено на формирование приверженности пациента к базисной терапии, достижение контроля течения БА и предупреждение развития обострений.

Особенностями ведения пациентов с БА в условиях пандемии COVID-19 являются:

- организация стабильного врачебного контроля: регулярный осмотр, контроль течения астмы с помощью оценки симптомов, объема проводимой терапии, опросников контроля астмы, динамики измерений пиковой скорости выдоха, ведения пациентом дневника наблюдения;
- организация консультации врача в режиме онлайн 1 раз в месяц, 1 раз в 3 мес. в соответствии с тяжестью течения заболевания;
- организация плановых и в случае возникновения экстренных состояний консультаций, обучение пациента и создание индивидуальной программы: что принять, какой препарат, в какой дозе;
- контроль над заболеванием как залог профилактического эффекта в отношении заболеваемости респираторной инфекции и обострения астмы.



1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. 97 с. Режим доступа: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
2. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранова А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 236 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
3. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564–1567. <https://doi.org/10.1056/nejmc2004973>.
4. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a Cell Biology Perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
6. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
7. Johnston S.L. Asthma and COVID-19: Is Asthma a Risk Factor for Severe Outcomes? *Allergy.* 2020;75(7):1543–1545. <https://doi.org/10.1111/all.14348>.
8. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q. et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
10. Robinson L.B., Wang L., Fu X., Wallace Z.S., Long A.A., Zhang Y. et al. COVID-19 Severity in Asthma Patients: A Multi-Center Matched Cohort Study. *J Asthma.* 2021;1–14. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1857396>.
11. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35(10):e112. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e112>.
12. Antonicelli L., Tontini C., Manzotti G., Ronchi L., Vaghi A., Bini F. et al. Severe Asthma in Adults Does Not Significantly Affect the Outcome of COVID-19 Disease: Results from the Italian Severe Asthma Registry. *Allergy.* 2021;76(3):902–905. <https://doi.org/10.1111/all.14558>.
13. Bai C., Chotirmall S.H., Rello J., Alba G.A., Ginns L.C., Krishnan J.A. Updated Guidance on the Management of COVID-19: From an American Thoracic Society/European Respiratory Society Coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):200287. <https://doi.org/10.1183/16000617.0287-2020>.
14. Arden K.E., Chang A.B., Lambert S.B., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M. Newly Identified Respiratory Viruses in Children with Asthma Exacerbation Not Requiring Admission to Hospital. *J Med Virol.* 2010;82:1458–1461. <https://doi.org/10.1002/jmv.21819>.
15. Johnston S.L., Pattimore P.K., Sanderson G., Smith S., Campbell M.J., Josephs L.K. et al. The Relationship between Upper Respiratory Infections and Hospital Admissions for Asthma: A Time-Trend Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:654–660. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.3.8810601>.
16. Khetsuriani N., Kazerouni N.N., Erdman D.D., Lu X., Redd S.C., Anderson L.J. et al. Prevalence of Viral Respiratory Tract Infections in Children with Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:314–321. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.041>.
17. Te Velde A.A., Huijbens R.J., Heije K., de Vries J.E., Figdor C.G. Interleukin-4 (IL-4) Inhibits Secretion of IL-1 Beta, Tumor Necrosisfactor Alpha, and IL-6 by Human Monocytes. *Blood.* 1990;76(7):1392–1397. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120753164?via%3Dihub>.
18. Levings M.K., Schrader J.W. IL-4 Inhibits the Production of TNF-alpha and IL-12 by STAT6-Dependent and Independent Mechanisms. *J Immunol.* 1999;162(9):5224–5229. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/162/9/5224.long>.
19. De Vries J.E. The role of IL-13 and Its Receptor in Allergy Andinflammatory Responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(2):165–169. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70080-6](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70080-6).
20. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Domachowski J.B. Respiratory Viruses and Eosinophils: Exploring the Connections. *Antivir Res.* 2009;83(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.04.005>.
21. Pilette C., Ouadrhiri Y., Van Snick J., Renaud J.C., Staquet P., Vaerman J.P., Sibille Y. IL-9 Inhibits Oxidative Burst and TNF-alpha Release in Lipopolysaccharide-Stimulated Human Monocytes through TGF-beta. *J Immunol.* 2002;168(8):4103–4111. <https://doi.org/10.1049/jimmunol.168.8.4103>.
22. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Domachowski J.B. Eosinophil and Their Interactions with Respiratory Virus Pathogens. *Immunol Res.* 2009;43(1–3):128–137. <https://doi.org/10.1007/s12026-008-8058-5>.
23. Du Y., Tu L., Zhu P., Mu M., Wang R., Yang P. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1372–1379. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.202003-0543OC>.
24. Hassani M., Leijte G., Bruse N., Kox M., Pickkers P., Vrsekooop N. et al. Differentiation and Activation of Eosinophils in the Human Bone Marrow during Experimental Human Endotoxemia. *J Leukoc Biol.* 2020;108(5):1665–1671. <https://doi.org/10.1002/JLB.1AB1219-493R>.
25. Butterfield J.H. Treatment of Hypereosinophilic Syndromes with Prednisone, Hydroxyurea, and Interferon. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):493–518. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.06.003>.
26. Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K. et al. Inhibitory Effects of Glycopyrronium, Formoterol, and Budesonide on Coronavirus HCoV-229E Replication and Cytokine Production by Primary Cultures of Human Nasal and Tracheal Epithelial Cells. *Respir Investig.* 2020;58(3):155–168. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.
27. Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K., Ujike M., Kamitani W. et al. The Inhaled Corticosteroid Ciclesonide Blocks Coronavirus RNA Replication by Targeting Viral NSP15. *bioRxiv.* 2020.03.11.987016. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>.
28. Jeon S., Ko M., Lee J., Choi I., Byun S.Y., Park S. et al. Identification of Antiviral Drug Candidates against SARS-CoV-2 from FDA-Approved Drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(7):e00819–e00820. <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>.
29. Johnston S.L. Overview of Virus-Induced Airway Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(2):150–156. <https://doi.org/10.1513/pats.200502-018AW>.
30. Ramakrishnan S., Nicolau D.V., Langford B., Mahdi M. Inhaled Budesonide in the Treatment of early COVID-19 (STOIC): A Phase 2, open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
31. Цой А.Н. Симбикорт: стандарт рационального применения единого ингалятора для контроля бронхиальной астмы. *Пульмонология и аллергология.* 2008;(4):18–25. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2008_18.pdf.
32. Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю. К лечению бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких: идем вперед с проверенными молекулами. *Лечебное дело.* 2020;(2):59–64. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12212>.
33. Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма и аллергия.* 2018;(2):21–28. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf.
34. Зырянов С.К., Галева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце туннеля есть! *Лечащий врач.* 2014;(11):1–8. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436100>.
35. Бердникова Н., Журавлева М., Кукес В. Персонализированный подход к фармакотерапии бронхообструктивного синдрома. *Врач.* 2015;(7):24–29. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/25877305-2015-07-05>.

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial Asthma: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 97 p. (In Russ.) Available at: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
2. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagненко S.F., Baranova A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary Guidelines. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020)*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 236 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
3. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564–1567. <https://doi.org/10.1056/nejmc2004973>.
4. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a Cell Biology Perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
6. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

7. Johnston S.L. Asthma and COVID-19: Is Asthma a Risk Factor for Severe Outcomes? *Allergy*. 2020;75(7):1543–1545. <https://doi.org/10.1111/all.14348>.
8. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q. et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
10. Robinson L.B., Wang L., Fu X., Wallace Z.S., Long A.A., Zhang Y. et al. COVID-19 Severity in Asthma Patients: A Multi-Center Matched Cohort Study. *J Asthma*. 2021;1–14. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1857396>.
11. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci*. 2020;35(10):e112. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e112>.
12. Antonicelli L., Tontini C., Manzotti G., Ronchi L., Vaghi A., Bini F. et al. Severe Asthma in Adults Does Not Significantly Affect the Outcome of COVID-19 Disease: Results from the Italian Severe Asthma Registry. *Allergy*. 2021;76(3):902–905. <https://doi.org/10.1111/all.14558>.
13. Bai C., Chotirmall S.H., Rello J., Alba G.A., Ginns L.C., Krishnan J.A. Updated Guidance on the Management of COVID-19: From an American Thoracic Society/European Respiratory Society Coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200287. <https://doi.org/10.1183/16000617.0287-2020>.
14. Arden K.E., Chang A.B., Lambert S.B., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M. Newly Identified Respiratory Viruses in Children with Asthma Exacerbation Not Requiring Admission to Hospital. *J Med Virol*. 2010;82:1458–1461. <https://doi.org/10.1002/jmv.21819>.
15. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G., Smith S., Campbell M.J., Josephs L.K. et al. The Relationship between Upper Respiratory Infections and Hospital Admissions for Asthma: A Time-Trend Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:654–660. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.154.3.8810601>.
16. Khetsuriani N., Kazerouni N.N., Erdman D.D., Lu X., Redd S.C., Anderson L.J. et al. Prevalence of Viral Respiratory Tract Infections in Children with Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:314–321. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.041>.
17. Te Velde A.A., Huijbens R.J., Heije K., de Vries J.E., Figdor C.G. Interleukin-4 (IL-4) Inhibits Secretion of IL-1 Beta, Tumor Necrosisfactor Alpha, and IL-6 by Human Monocytes. *Blood*. 1990;76(7):1392–1397. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120753164?via%3Dihub>.
18. Levings M.K., Schrader J.W. IL-4 Inhibits the Production of TNF-alpha and IL-12 by STAT6-Dependent and Independent Mechanisms. *J Immunol*. 1999;162(9):5224–5229. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/162/9/5224.long>.
19. De Vries J.E. The role of IL-13 and Its Receptor in Allergy Andinflammatory Responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(2):165–169. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70080-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70080-6).
20. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Domachowske J.B. Respiratory Viruses and Eosinophils: Exploring the Connections. *Antivir Res*. 2009;83(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.04.005>.
21. Pilette C., Ouadrhiri Y., Van Snick J., Renauld J.C., Staquet P., Vaerman J.P., Sibille Y. IL-9 Inhibits Oxidative Burst and TNF-alpha Release in Lipopolysaccharide-Stimulated Human Monocytes through TGF-beta. *J Immunol*. 2002;168(8):4103–4111. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.8.4103>.
22. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Domachowske J.B. Eosinophil Sand Their Interactions with Respiratory Virus Pathogens. *Immunol Res*. 2009;43(1–3):128–137. <https://doi.org/10.1007/s12026-008-8058-5>.
23. Du Y., Tu L., Zhu P., Mu M., Wang R., Yang P. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1372–1379. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>.
24. Hassani M., Leijte G., Bruse N., Kox M., Pickkers P., Vriskoop N. et al. Differentiation and Activation of Eosinophilic in the Human Bone Marrow during Experimental Human Endotoxemia. *J Leukoc Biol*. 2020;108(5):1665–1671. <https://doi.org/10.1002/JLB.1A1219-493R>.
25. Butterfield J.H. Treatment of Hypereosinophilic Syndromes with Prednisone, Hydroxyurea, and Interferon. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):493–518. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.06.003>.
26. Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K. et al. Inhibitory Effects of Glycopyrronium, Formoterol, and Budesonide on Coronavirus HCoV-229E Replication and Cytokine Production by Primary Cultures of Human Nasal and Tracheal Epithelial Cells. *Respir Investig*. 2020;58(3):155–168. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.
27. Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K., Ujiike M., Kamitani W. et al. The Inhaled Corticosteroid Ciclesonide Blocks Coronavirus RNA Replication by Targeting Viral NSP15. *bioRxiv*. 2020.03.11.987016. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>.
28. Jeon S., Ko M., Lee J., Choi I., Byun S.Y., Park S. et al. Identification of Antiviral Drug Candidates against SARS-CoV-2 from FDA-Approved Drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(7):e00819–e00820. <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>.
29. Johnston S.L. Overview of Virus-Induced Airway Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(2):150–156. <https://doi.org/10.1513/pats.200502-018AW>.
30. Ramakrishnan S., Nicolau D.V., Langford B., Mahdi M. Inhaled Budesonide in the Treatment of early COVID-19 (STOIC): A Phase 2, open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
31. Tsoi A.N. Symbicort: the Standard for the Rational Use of a Single Inhaler for the Control of Bronchial Asthma. *Pul'monologiya i allergologiya = Pulmonology and Allergology*. 2008;4(4):18–25. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2008_18.pdf.
32. Vigel A.A., Belevskiy A.S., Vigel I.Yu. The Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Going Forward with Proven Molecules. *Lechebnoye delo = Medical Business*. 2020;2(2):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12212>.
33. Ignatova G.L., Belevskiy A.S. Modern Methods of Inhalation Drug Delivery in the Treatment of Broncho-Obstructive Diseases. *Astma i allergiya = Asthma and Allergies*. 2018;2(2):21–28. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Astma_2_2018_21.pdf.
34. Zyryanov S.K., Galeeva Zh.A., Belousov Yu.B. High-quality generics for treatment of broncho-obstructive diseases: There is a light at the end of the tunnel! *Lechaschi Vrach*. 2014;1(1):1–8. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436100>.
35. Berdnikova N., Zhuravleva M., Kukes V. Personalized Approach to Pharmacotherapy of Broncho-Obstructive Syndrome. *Vrach = The Doctor*. 2015;7(2):24–29. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/25877305-2015-07-05>.

Информация об авторах:

Костина Елена Михайловна, д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; elmihkostina@yandex.ru

Трушина Елена Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; trushina.lena@mail.ru

Орлова Екатерина Александровна, д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; lisaorl@yandex.ru

Information about the authors:

Elena M. Kostina, Dr. Sci. (Med.), Professor of Allergology and Immunology Department, Penza Institute for Advanced Training of Doctors – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8a, Stasov St., Penza, 440060, Russia; elmihkostina@yandex.ru

Elena Yu. Trushina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Pulmonology and Phthysiology Department, Penza Institute for Advanced Training of Doctors – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8a, Stasov St., Penza, 440060, Russia; trushina.lena@mail.ru

Ekaterina A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Allergology and Immunology Department, Penza Institute for Advanced Training of Doctors – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8a, Stasov St., Penza, 440060, Russia; lisaorl@yandex.ru