

ISSN 2079-701X (Print)  
ISSN 2658-5790 (Online)



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 15

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

**PULMONOLOGY** НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:  
ООО «Группа Ремедиум»

#### Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

#### Редакция:

**Шеф-редактор:** Александр Хитров  
e-mail: khitrov@remedium.ru

**Ответственный за выпуск:** Ксения Кириллова

**Редакторы:** Людмила Головина,  
Юлия Чередниченко

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Сергей Палилов, Светлана Шведова

#### Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,  
podpiska@remedium.ru

**Реклама:** reklama@remedium.ru

**Автор обложки:** Владимир Цеслер©

#### Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,  
ул. Бакунинская, 71, стр. 10  
e-mail: remedium@remedium.ru

**Тел./факс:** +7 (495) 780-34-25/26/27  
(многоканальный).

#### Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

**Сайт ООО «Группа Ремедиум»:** www.remedium.ru

**Сайт журнала:** www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации  
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –  
подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»  
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.  
Дата выхода в свет 28 октября 2019 г.  
Тираж 40 000 экз.  
Цена свободная.  
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

**Год основания журнала: 2007**

**Периодичность: 21 выпуск в год**

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины. Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

**Журнал индексируется в системах:**



#### Перечень тематических выпусков журнала

№1	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	08.02.2019
№2	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	20.02.2019
№3	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	28.02.2019
№4	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна</i>	15.03.2019
№5	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	20.03.2019
№6	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	05.04.2019
№7	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	09.04.2019
№8	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	20.04.2019
№9	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.05.2019
№10	Онкология <i>Гл. ред. вып. Давыдов Михаил Иванович</i>	20.06.2019
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	15.06.2019
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2019
№13	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	20.09.2019
№14	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2019
№15	<b>Пульмонология</b> <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	<b>28.10.2019</b>
№16	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Шляхто Евгений Владимирович</i>	30.09.2019
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2019
№18	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2019
№19	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	03.11.2019
№20	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	03.11.2019
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.12.2019



**Founder and publisher:**  
 Remedium Group LLC

**Editor in Chief:**

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,  
 MD, Prof.

**Editorial office:**

**Editor-in-Chief:** Aleksander Khitrov  
 e-mail: khitrov@remedium.ru

**Responsible to sign-off:** Ksenia Kirillova

**Editorial team:** Lyudmila Golovina,  
 Yulia Cherednichenko

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,  
 podpiska@remedium.ru

**Advertising:** reklama@remedium.ru

**Cover Author:** Vladimir Tsesler©

**Address of the founder and editorial office:**

Bakuninskaya St, 71/10,  
 Moscow, 105082, Russia  
 e-mail: remedium@remedium.ru

**Tel./fax:** +7 (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of Remedium Group LLC:** www.remedium.ru

**Website of the journal:** www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007  
 Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office. The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on October 28, 2019.

The circulation is 40,000 copies. Free market price. The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2019

**Year of journal foundation: 2007**

**Publication frequency: 21 issues per year**

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

**The journal is indexed in the following systems:**



**The list of thematic issues of the journal**

№1	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	08.02.2019
№2	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	20.02.2019
№3	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Igor V. Maev</i>	28.02.2019
№4	Endocrinology <i>Ch. Ed. of Issue Marina V. Shestakova</i>	15.03.2019
№5	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Dmitriy A. Napalkov</i>	20.03.2019
№6	Therapy <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	05.04.2019
№7	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	09.04.2019
№8	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Valeriy M. Svistushkin</i>	20.04.2019
№9	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.05.2019
№10	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Mikhail I. Davydov</i>	20.06.2019
№11	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	15.06.2019
№12	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2019
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	20.09.2019
№14	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2019
№15	<b>Pulmonology</b> <i>Ch. Ed. of Issue Sergey N. Avdeev</i>	<b>28.10.2019</b>
№16	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Evgeniy V. Shlyakhto</i>	30.09.2019
№17	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	31.10.2019
№18	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2019
№19	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	03.11.2019
№20	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey V. Ryazantsev</i>	03.11.2019
№21	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.12.2019

## Главный редактор журнала:

**Ишмухаметов Айдар Айратович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

## Главный редактор номера:

**Авдеев Сергей Николаевич**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия)

## Редакционный совет:

**Алексеева Л.И.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

**Амарян Г.Г.**, д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

**Блохин Б.М.**, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

**Богачёв В.Ю.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

**Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas)**, доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

**Визель А.А.**, д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

**Вялков А.А.**, д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

**Гарашенко Т.И.**, д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

**Гасилина Е.С.**, д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

**Гнусаев С.Ф.**, д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

**Захарова И.Н.**, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

**Ильина Н.И.**, д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

**Камилова А.Т.**, д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

**Каторкин С.Е.**, д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

**Королева И.А.**, д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

**Крюков А.И.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

**Кузденбаева Р.С.**, академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

**Курушина О.В.**, д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

**Маев И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

**Мазуров В.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

**Мельникова И.Ю.**, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

**Меркулова Е.П.**, д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

**Мизерницкий Ю.Л.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

**Михин В.П.**, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

**Мкртумян А.М.**, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

**Насонов Е.Л.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

**Никитина И.Л.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

**Парфенов В.А.**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

**Рачин А.П.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

**Русаков И.Г.**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

**Салухов В.В.**, д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

**Семиглазов В.Ф.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Синопальников А.И.**, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Сушков С.А.**, к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

**Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja)**, больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

**Таранушенко Т.Е.**, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

**Трухан Д.И.**, д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

**Фассахов Р.С.**, д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

**Франческо Савино (Francesco Savino)**, д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

**Хилькевич Е.Г.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Шестакова М.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

**Шляhto Е.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

**Явлов И.С.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



### Editor in Chief of the Journal:

**Aydar A. Ishmukhametov**, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

### Editor in Chief of the Issue:

**Sergey N. Avdeev**, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia)

### Editorial review board:

**L.I. Alekseeva**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

**G.G. Amaryan**, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

**B.M. Blokhin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

**V.Yu. Bogachev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

**Yvan Vandeplass**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**A.A. Vigel**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

**A.A. Vjalikova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

**T.I. Garashchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**E.S. Gaslina**, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

**S.F. Gnusayev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

**I.N. Zakharova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

**N.I. Il'ina**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

**A.T. Kamilova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**S.E. Katorkin**, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

**I.A. Koroleva**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

**A.I. Kryukov**, Dr. of Sci., Prof., Sverzhskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**R.S. Kuzdenbaeva**, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

**O.V. Kurushina**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

**I.V. Maev**, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

**V.I. Mazurov**, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

**I.Yu. Mel'nikova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

**E.P. Merkulova**, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

**Yu.L. Mizernitskiy**, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

**O.N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

**V.P. Mikhin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

**A.M. Mkrtumyan**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

**E.L. Nasonov**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

**S.V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

**I.L. Nikitina**, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

**V.A. Parfenov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

**A.P. Rachin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

**I.G. Rusakov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

**S.V. Ryazantsev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**V.V. Salukhov**, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

**V.M. Svistushkin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**V.F. Semiglazov**, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

**V.N. Serov**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

**E.V. Shlyakhto**, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

**A.I. Sinopalnikov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

**G.T. Sukhikh**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

**S.A. Sushkou**, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

**Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja)**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**T.E. Taranushenko**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

**D.I. Trukhan**, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

**R.S. Fassakhov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

**Francesco Savino**, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

**E.G. Khil'kevich**, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

**M.V. Shestakova**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

**I.S. Yavelov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

## Содержание

16+

### Хроническая обструктивная болезнь легких

- И.В. Демко, М.Г. Мамаева, Н.В. Гордеева, И.А. Соловьева, А.Ю. Крапошина**  
Клинический опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ ..... 7
- В.В. Гайнитдинова, А.А. Бурдунина, С.Н. Авдеев**  
Вопросы сочетания хронической обструктивной болезни легких и остеопороза (обзор).....11
- А.А. Визель, И.Ю. Визель**  
Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации.....17

### Бронхиальная астма

- Р.С. Фассахов**  
Успех в терапии тяжелой бронхиальной астмы: правильный выбор биологического препарата у правильно подобранных больных .....22
- А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, Г.Р. Сергеева**  
Легкая бронхиальная астма: современная концепция лечения.....29
- О.М. Курбачёва, М.А. Галицкая**  
Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний .....38
- Н.М. Ненашева**  
Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения.....50

### Инфекции в пульмонологии

- А.А. Зайцев, А.И. Синопальников**  
Проблема комплаентности пациентов с респираторными инфекциями .....63
- Н.П. Княжеская, Е.В. Бобков**  
Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний .....70
- А.А. Зайцев, А.И. Синопальников**  
Внебольничная пневмония у госпитализированных больных: клинические рекомендации .....79

### Школа пульмонолога

- Н.В. Орлова**  
Комплексная терапия острых респираторных заболеваний.....91

### Актуальная проблема

- А.А. Визель, И.Ю. Визель**  
Некоторые аспекты применения комбинации формотерола и будесонида: что изменилось? .....99
- А.А. Зайцев, М.А. Харитонов, В.А. Чернецов, Е.В. Крюков**  
Современные возможности небулайзерной терапии .....106

### Симпозиумы

- Ю.В. Евсютина**  
Подходы к диагностике, лечению и профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. По материалам конгресса «Человек и лекарство» и Саммита пульмонологов – 2019.....112

## Content

### Chronic obstructive pulmonary disease

- I.V. Demko, M.G. Mamayeva, N.V. Gordeyeva, I.A. Solov'yeva, A.Yu. Kraposhina**  
 Clinical experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD ..... 7
- V.V. Gaynitdinova, A.A. Burdunina, S.N. Avdeyev**  
 Issues related to the combination of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis (review)..... 11
- A.A.Vizel, I.Yu.Vizel**  
 Global initiative gold and national recommendations on the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the place of double bronchodilation ..... 17

### Bronchial asthma

- R.S. Fassakhov**  
 Successful management of severe bronchial asthma: the right choice of biologic therapy in properly selected patients. .... 22
- A.V. Emel'yanov, E.V. Leshenkova, G.R. Sergeyeva**  
 Mild bronchial asthma: a modern treatment concept ..... 29
- O.M. Kurbacheva, M.A. Galitskaya**  
 The place of Omalizumab in the treatment of allergic diseases. .... 38
- N.M. Nenasheva**  
 Biological treatment of severe asthma: new objectives and new treatment options ..... 50

### Infections in pulmonology

- A.A. Zaytsev, A.I. Sinopal'nikov**  
 The problem of patient compliance with treatment for respiratory infections. .... 63
- N.P. Knyazhetskaya, E.V. Bobkov**  
 Phytopreparations in respiratory therapy ..... 70
- A.A. Zaytsev, A.I. Sinopal'nikov**  
 Community-acquired pneumonia in hospitalized patients: clinical guidelines. .... 79

### Pulmonologist school

- N.V. Orlova**  
 Complex therapy of acute respiratory diseases. .... 91

### Actual problem

- A.A.Vizel, I.Yu.Vizel**  
 Some aspects of application of the combination of formoterol and budesonide: what is changed?..... 99
- A.A. Zaytsev, M.A. Kharitonov, V.A. Chernetsov, E.V. Kryukov**  
 Current possibilities for nebulizer therapy. .... 106

### Symposium

- Yu.V. Evsyutina**  
 Approaches to the diagnosis, treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. According to the materials of the Congress «Chelovek I lekarstvo» and the Summit of pulmonologists-2019. .... 112

# Клинический опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ

**И.В. Демко**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-8982-5292, e-mail: demko64@mail.ru

**М.Г. Мамаева**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4632-8960, e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

**Н.В. Гордеева**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-0586-8349, e-mail: natagorday@yandex.ru

**И.А. Соловьева**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-1999-9534, e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

**А.Ю. Крапошина**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6896-877X, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день является одним из социально значимых заболеваний, а ее лечение остается важнейшей проблемой медицины. В настоящее время основными целями лечения больных с ХОБЛ являются устранение симптомов и улучшение качества жизни, профилактика обострений и уменьшение будущих рисков, замедление прогрессирования заболевания и снижение летальности.

В статье приводится клинический случай из практики пациента с ХОБЛ, который получал тиотропия бромид в качестве монотерапии. У пациента наблюдались значительные нарушения проходимости дыхательных путей при проведении спирометрии, снижение толерантности к физической нагрузке. Пациенту был назначен новый представитель комбинированных препаратов с 24-часовым действием – Аноро Эллипта® (вилантерол + умеклидиний) 22/55 мкг с новым средством доставки лекарственного вещества. После 6-месячной терапии препаратом Аноро Эллипта® у пациента повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшилась легочная функция, а также качество жизни.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры, ДДАХ, ДДБА, Аноро Эллипта®

**Для цитирования:** Демко И.В., Мамаева М.Г., Гордеева Н.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю. Клинический опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2019;(15):7-10. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-7-10.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD

**Irina V. Demko**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-8982-5292, e-mail: demko64@mail.ru

**Marina G. Mamaeva**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4632-8960, e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

**Natal'ya V. Gordeyeva**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-0586-8349, e-mail: natagorday@yandex.ru

**Irina A. Solov'yeva**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-1999-9534, e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

**Angelina Yu. Kraposhina**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6896-877X, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

<sup>1</sup> Professor V.F. Voyno-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Regional clinical hospital; 3, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is today one of the socially significant diseases, and its treatment remains a major medical problem.

Currently, the main goals of treating patients with COPD are: eliminating symptoms and improving the quality of life, preventing exacerbations and reducing future risks, slowing the progression of the disease and reducing mortality.

The article presents a clinical case from the practice of a patient with COPD who received tiotropium bromide as monotherapy. The patient had significant impaired airway patency during spirometry, a decrease in exercise tolerance. The patient was assigned a new representative of combination preparations with a 24-hour action – Anoro Ellipta® (Vilanterol + Umeclidinyl) 22/55 mcg, with a new drug delivery vehicle. After 6 months of therapy with Anoro Ellipta®, the patient has increased exercise tolerance, improved pulmonary function, as well as quality of life.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, LAMA, LABA, Anoro Ellipta®

**For citation:** Demko I.V., Mamaeva M.G., Gordeeva N.V., Solov'yeva I.A., Kraposhina A.Y. Clinical experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):7-10. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-7-10.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодня является одним из социально значимых заболеваний, а ее лечение остается важнейшей проблемой медицины [1]. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [2].

Как видно из определения, ХОБЛ – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить. Оно характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным воспалительным ответом легких на воздействие патогенных частиц или газов. Одним из ведущих патофизиологических нарушений при ХОБЛ является экспираторное ограничение воздушного потока. В его основе лежат как обратимые, так и необратимые компоненты. Легочная гиперинфляция также имеет существенное значение в патогенезе ХОБЛ [1].

Исходя из определения, ведущее место отводится профилактике развития заболевания, однако с учетом реальной клинической практики на прием к терапевту или специалисту-пульмонологу обращаются больные с уже продвинутой стадией заболевания [3].

В связи с этим основными задачами лечения ХОБЛ принято считать устранение симптомов и улучшение качества жизни, профилактику обострений и уменьшение будущих рисков, а также замедление прогрессирования заболевания и снижение летальности.

Для оценки функционального состояния больных используются такие показатели, как степень ограничения воздушного потока, частота ежегодных обострений. Качество жизни пациента определяется выраженностью клинических проявлений болезни. Этой цели служит тест по оценке ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT). Модифицированная шкала оценки одышки Британского медицинского исследовательского совета (modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC) используется для количественной оценки выраженности одышки. Представленные инструменты способствуют определению пациента в одну из клинических групп (A, B, C, D), что, в свою очередь, позволяет очень точно определить объем медикаментозной терапии.

Среди фармакологических методов лечения ведущая роль принадлежит длительно действующим бронходилататорам и их комбинациям. Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергики (ДДАХ), а также их комбинации, которые показали преимущество перед плацебо и своими монокомпонентами по влиянию на минимальный ОФВ<sub>1</sub>, одышку и качество жизни, не уступая им по безопасности [4].

В 2014 г. на российском рынке появился ряд комбинированных препаратов ДДБА/ДДХБ с 24-часовым действием. Одним из них является Аноро Эллипта® (умеклидиний/вилантерол 55 мкг/22 мкг, Glaxo Operations UK Limited, Великобритания). Препарат представляет собой синергичное сочетание бронхолитиков с разными точка-

ми приложения – антагониста мускарина длительного действия и  $\beta_2$ -агониста длительного действия. Возможность контролировать бронхиальную проходимость при применении ингалятора один раз в сутки существенно повышает сотрудничество больных. Эффект комплаентности усиливается, если 24-часовой бронхолитик начинает действовать с 3–5-й мин. после ингаляции (что присуще новым бронхолитикам длительного действия) [5].

Новое устройство Эллипта® (порошковый ингалятор со средним сопротивлением в системе) сконструировано таким образом, что процесс ингаляции происходит интуитивно, сводя ошибки в момент ингаляции практически к нулю. Также Аноро Эллипта® прошел многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые испытания, которые проводились в том числе и в России, и доказал свою высокую клиническую эффективность и безопасность при лечении ХОБЛ, положительно влияя на функцию внешнего дыхания, частоту обострений и качество жизни [6]. Простое и удобное устройство доставки с успехом могут использовать пациенты с низким инспираторным потоком, а также пожилые пациенты с когнитивными нарушениями [7–9]. В Краевой клинической больнице г. Красноярска препарат Аноро Эллипта® активно назначается пациентам. Приводим *клиническое наблюдение*, иллюстрирующее эффективность препарата Аноро Эллипта®.

Больной 3. 57 лет в 2017 г. впервые попал на консультацию к врачу-пульмонологу в поликлинику Краевой клинической больницы с жалобами на одышку при обычной физической нагрузке (подъем выше второго этажа), кашель с трудноотделяемой мокротой серого цвета, преимущественно по утрам.

Из анамнеза известно, что работает водителем большого грузового автомобиля, курит 35 лет, выкуривая 20 сигарет в сутки (ИПЛ 35 пачек/лет). Пневмониями не болел, от гриппа не прививается. Хронические заболевания отрицает. Отмечает кашель по утрам с отделением мокроты в течение последних 15 лет. На протяжении последних 5 лет в зимнее время отмечаются эпизоды усиления кашля на фоне присоединения ОРВИ, по поводу которых лечился самостоятельно домашними средствами. Около 2 лет назад обратил внимание на появление одышки при обычной физической нагрузке (подъем по лестнице на третий этаж, ходьба свыше 300 м). Впервые обратился к терапевту по поводу появления одышки в 2017 г. При проведении спирометрии были выявлены обструктивные нарушения, в связи с чем был направлен на консультацию к пульмонологу в поликлинику Краевой клинической больницы. В клиническом и биохимическом анализе крови без патологических отклонений. При пульсоксиметрии SaO<sub>2</sub> 98%. При проведении спирометрии: ОФВ<sub>1</sub> – 49%, после пробы с сальбутамолом ОФВ<sub>1</sub> – 54%. ФЖЕЛ – 77%, после пробы – 78,3%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ после пробы – 62,3%, проба с бронхолитиком отрицательная +4,6%. По данным бодиплетизмографии: обструктивный тип изменения механических свойств легких, общая емкость легких умеренно повышена, структура ее перестроена за счет умеренного повышения ООЛ и легкого снижения жизненной емкости легких. Внутригрудной объем значительно повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме,

выдоха – незначительно повышено. На обзорной р-грамме органов грудной клетки легочные поля повышенной прозрачности, низкое стояние куполов диафрагмы. Очаговых и инфильтративных теней не определяется. На ЭхоКГ: АО 3,8, ЛП 3,2, ПП 3,7 x 4,8, КСР 3,3, КДР 5,4, ФВ 69%, ТПСЖ 0,48 см, ПЖ 2,3 x 7,4, СДЛА 33 мм рт. ст. Расширен корень аорты. Склероз аорты, кальциноз кольца и створок аортального и митрального клапанов 1+. Митральная недостаточность 1-й ст. Недостаточность ТК 1-й ст. Начальная гипертрофия стенок ЛЖ. Легочная гипертензия. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по первому типу. СФЛЖ в норме.

С учетом дообследования был установлен диагноз «ХОБЛ, средне-тяжелое течение, GOLD II, бронхитический фенотип». Пациенту были назначены тиотропия бромид 18 мкг 1 капсула 1 раз в сутки ежедневно, ипратропия бромид/фенотерол 20/50 мкг по 1 вдоху ситуационно. При беседе с больным стало известно, что на протяжении года препарат принимал нерегулярно, так как не чувствовал улучшения состояния после применения тиотропия бромида (Спирива). Чаще пользовался ипратропия бромидом/фенотеролом (Беродуал), отмечая уменьшение одышки. На протяжении двух лет отмечал ежегодные обострения в зимнее время до 2–3 раз, по поводу которых лечился амбулаторно. На протяжении последних двух лет одышка значительно усилилась (подъем по лестнице на второй этаж, ходьба до 200 м). В связи с неэффективностью назначенной терапии, прогрессированием одышки в 2019 г. пациент вновь направлен на прием к пульмонологу в поликлинику Краевой клинической больницы.

При осмотре состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук коробочный. Дыхание диффузно ослаблено. На этом фоне хрипы сухие, свистящие над нижними отделами с обеих сторон. Частота дыхания 22 в минуту. Сатурация кислорода 96%. Артериальное давление 128/80 мм рт. ст., ЧСС 75 уд/мин, ИМТ 22,8 кг/м<sup>2</sup>.

В анализах крови патологических отклонений не отмечалось. По данным спирографии: ОФВ1 – 35%, после пробы с сальбутамолом – 38%. ФЖЕЛ – 74%, после пробы – 75,1%, ОФВ1/ФЖЕЛ после пробы – 51,87. Бронходилатационная проба отрицательная: прирост ОФВ1 составил 3,1%. По данным бодиплетизмографии: обструктивный тип изменения механических свойств легких, общая емкость легких повышена, структура ее перестроена за счет значительного повышения ООЛ и легкого снижения жизненной емкости легких. Внутригрудной объем повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, выдоха – незначительно повышено. Тест с 6-минутной ходьбой: прошел 368 м, что составляет 64% от нормативов, выраженное ограничение толерантности к физическим нагрузкам, десатурация до 92%, одышка по шкале Борга 3 балла. Одышка по шкале mMRC 2 балла. Оценка по опроснику «САТ-тест» составила 23 балла.

В клинической картине заболевания преобладали бронхообструктивный, бронхитический синдромы. Установлен диагноз «ХОБЛ, тяжелое течение, GOLD III, бронхитический фенотип», MRC 2, САТ 19 баллов, класс D. ДН 0.

С учетом пересмотренного диагноза, отсутствия стабильной бронходилатирующей терапии препаратом дли-

тельного действия пациенту был рекомендован постоянный прием двойной бронходилатирующей терапии: Аноро Эллипта® по 1 вдоху 1 раз в сутки, ипратропия бромид/фенотерол (Беродуал) 20/50 мкг, по 1 вдоху по требованию. Был рекомендован осмотр в динамике через 6 месяцев в поликлинике Краевой клинической больницы. Через 6 месяцев пациент приглашен на прием для осмотра пульмонологом Краевой клинической больницы.

При обследовании в анализах крови без патологических отклонений. Spirogramma в динамике: ОФВ1 – 43%, после пробы с сальбутамолом – 48%. ФЖЕЛ – 76,6%, после пробы – 76,8%, ОФВ1/ФЖЕЛ после пробы – 52,18%. Бронходилатационная проба отрицательная: прирост ОФВ1 составил 3,8%. При проведении теста с 6-минутной ходьбой прошел 478 м, что составило 83% от нормативов, после пробы сатурация кислорода 95%, одышка по шкале Борга 2 балла. Объективно: состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук коробочный. Дыхание диффузно ослаблено. Хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 19 в минуту. ИМТ 23,8 кг/м<sup>2</sup>. Сатурация кислорода 97%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы в сердце: не выслушиваются. Артериальное давление: 130/90 мм рт. ст., ЧСС: 85 уд/мин. При использовании опросника «САТ-тест» суммарный ответ составил 12 баллов. Оценка по шкале mMRC 2 балла.

В течение последних 6 месяцев больной отмечает значительное улучшение состояния: уменьшение интенсивности одышки при ходьбе, повышение переносимости физических нагрузок. Также пациент отмечает, что практически не пользуется Беродуалом. За прошедшие 6 месяцев эпизодов ухудшения состояния, потребовавших обращения за медицинской помощью, не было.

Больному рекомендовано продолжить базисную терапию: Аноро Эллипта® 55 мкг/22 мкг по 1 вдоху 1 р/сут, ипратропия бромид/фенотерол (Беродуал) 20/50 мкг по 1 вдоху по требованию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует эффективность и хорошую переносимость комбинированного препарата ДДБА/ДДАХ Аноро Эллипта® (вилантерол + умеклидиний). После 6-месячной комбинированной терапии вилантеролом/умеклидинием у пациента улучшилась легочная функция, повысилась переносимость физических нагрузок, уменьшилась потребность в препаратах скорой помощи. За прошедшие 6 месяцев эпизодов ухудшения самочувствия не отмечалось. После употребления препарата Аноро Эллипта® регистрируются значительные улучшения со стороны показателей функции внешнего дыхания (повышение ОФВ1). Однократный прием препарата, его 24-часовое действие, а также удачная комбинация двух бронходилататоров повысили приверженность пациента к лечению. Ингаляционное устройство Эллипта®, со слов пациента, оказалось простым и удобным для использования. 

Поступила / Received 16.09.2019  
Отрецензирована / Review 01.10.2019  
Принята в печать / Accepted 07.10.2019

## Список литературы / References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report updated 2018. 80 p. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
2. World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. Available at: <http://www.who.int/evidence>.
3. Свидерская Л.Н., Симакова В.М., Демко И.В., Хендогоина В.Т., Кудрявцева А.Н., Третьяк Т.В. и др. Сравнительная оценка организации контроля доступности и качества оказания медицинской помощи в условиях краевой консультативной поликлиники. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;(5):53-64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27487911>. Sviderskaya L.N., Simakova V.M., Demko I.V., Hendogina V.T., Kudryavtseva A.N., Tret'yak T.V. et al. Comparative assessment of the organization of access control and quality of medical care in the conditions of the regional consultative clinic. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2016;(5):53-64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27487911>.
4. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting  $\beta_2$ -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257-267. doi: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.
5. Визель А.А., Визель И.Ю., Бакунина Е.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2016;(15):6-10. doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-6-10. Vizel' A.A., Vizel' I.YU., Bakunina E.A. Chronic obstructive pulmonary disease modern approaches to therapy. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2016;(15):6-10. doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-6-10.
6. Spyrtos D., Sichelidis L. Umeclidinium bromide/vilanterol combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:481-487. doi: 10.2147/TCRM.S67491.
7. Rodrigo G.J., Neffen H. A systematic review on the efficacy and safety of a fixed-dose combination of umeclidinium and vilanterol for the treatment of COPD. *Chest*. 2015;148(2):397-407. doi: 10.1378/chest.15-0084.
8. Saeed H., Salem H.F., Rabea H. et al. Effect of Human Error, Inhalation Flow, and Inhalation Volume on Dose Delivery from Ellipta® Dry-Powder Inhaler. *J Pharm Innov*. 2019;14(3):239-244. doi: 10.1007/s12247-018-9352-y.
9. Prime D., de Backer W., Hamilton M. et al. Effect of Disease Severity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Inhaler-Specific Inhalation Profiles Through the ELLIPTA® Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(6):486-497. doi: 10.1089/jamp.2015.1224.

## Информация об авторах:

**Демко Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочным центром, краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; тел.: +7(913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru;

**Мамаева Марина Геннадьевна**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru;

**Гордеева Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: natagorday@yandex.ru

**Соловьева Ирина Анатольевна**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

**Крапошина Ангелина Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

## Information about the authors:

**Irina V. Demko**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Immunology with a course of PE; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; head of pulmonary center, Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional clinical hospital»; 3, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; тел.: +7(913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru;

**Marina G. Mamaeva**, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Internal Diseases and Immunology with a course of PE, Pulmonologist of the Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional clinical hospital»; 3, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru;

**Natal'ya V. Gordeyeva**, Cand. of Sci. (Med), associate professor of the Department of Internal Diseases and Immunology with a course of PE, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional clinical hospital»; 3, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: natagorday@yandex.ru

**Irina A. Solov'yeva**, Dr. of Sci. (Med), associate professor of the Department of Internal Diseases and Immunology with a course of PE, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional clinical hospital»; 3, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: solovieva. irina@inbox.ru

**Angelina Yu. Kraposhina**, Cand. of Sci. (Med), associate professor of the Department of Internal Diseases and Immunology with a course of PE, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional clinical hospital»; 3, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

# Вопросы сочетания хронической обструктивной болезни легких и остеопороза (обзор)

**В.В. Гайнитдинова**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0001-9928-926X, e-mail: ivv\_08@mail.ru

**А.А. Бурдунина**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9240-5002, e-mail: puma1127@yandex.ru

**С.Н. Авдеев**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-5999-2150, e-mail: serg\_avdeev@list.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

## Резюме

Несмотря на то что в настоящее время накопилось много доказательств того, что ХОБЛ является более сложным системным заболеванием, чем просто болезнь дыхательных путей и легких, комплексный подход к ранней диагностике и более точной оценке заболевания разработан далеко не полностью. Наиболее частыми сопутствующими с ХОБЛ заболеваниями являются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, остеопороз, депрессия, анемия и др. Проблема диагностики и лечения больных ХОБЛ с остеопорозом в настоящее время является актуальной и недостаточно изученной. В данном обзоре рассмотрены особенности остеопороза при ХОБЛ: его распространенность, влияние тяжести бронхиальной обструкции на минеральную плотность кости (МПК), клинические проявления (частота компрессионных переломов тел позвонков (КПП) и переломы бедра), влияние факторов риска (прием глюкокортикостероидов, низкая масса тела, дефицит витамина D, табакокурение, нарушение вентиляции легких, малоподвижный образ жизни и др.) на развитие остеопороза. Приведены данные исследований по изучению маркеров костеобразования и костной резорбции у больных ХОБЛ. Полное представление механизмов развития, ранняя диагностика остеопороза у больных ХОБЛ позволят подобрать максимально эффективную терапевтическую тактику, которая будет соответствовать современной концепции персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, клинические проявления, факторы риска, маркеры костеобразования, костной резорбции

**Для цитирования:** Гайнитдинова В.В., Бурдунина А.А., Авдеев С.Н. Вопросы сочетания хронической обструктивной болезни легких и остеопороза (обзор). *Медицинский совет*. 2019;(15):11-16. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-11-16.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Issues related to the combination of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis (review)

**Viliya V. Gaynitdinova**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0001-9928-926X, e-mail: ivv\_08@mail.ru

**Anna A. Burdunina**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9240-5002, e-mail: puma1127@yandex.ru

**Sergey N. Avdeyev**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-5999-2150, e-mail: serg\_avdeev@list.ru

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Although there is now much evidence that COPD is a more complex systemic disease than airway and lung disease, a comprehensive approach to early diagnosis and more accurate assessment of the disease is far from complete. The most common co-morbidities with COPD are cardiovascular disease, diabetes mellitus, osteoporosis, depression, anemia, etc. The problem of diagnosis and treatment of COPD patients with osteoporosis is currently topical and insufficiently studied. In this review the peculiarities of osteoporosis in COPD are considered: its prevalence, the influence of the severity of bronchial obstruction on the bone mineral density (BMD), clinical manifestations (frequency of vertebral body compression fractures (VBCF) and hip fractures), the influence of risk factors (glucocorticosteroids, low body weight, vitamin D deficiency, smoking, impaired lung ventilation, sedentary lifestyle, etc.) on the development of osteoporosis. Data of researches on studying bone formation markers and bone resorption in patients with COPD are given. Full understanding of the mechanisms of development, early diagnosis of osteoporosis in COPD patients will allow to choose the most effective therapeutic tactics, which will correspond to the modern concept of personalized medicine.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, clinical manifestations, risk factors, bone formation markers, bone resorption markers

**For citation:** Gaynitdinova V.V., Burdunina A.A., Avdeyev S.N. Issues of combination of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis (review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):11-16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-11-16.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время рассматривается как системное заболевание, которое включает в себя внелегочные проявления, такие как остеопороз (ОП), сердечно-сосудистые заболевания, обструктивное апноэ сна, сахарный диабет, тревожность, депрессия и др. [1]. Частота встречаемости ОП при ХОБЛ значительно варьируется – от 9 до 69% [2]. Вариабельность данных, вероятно, связана с присутствием/отсутствием дополнительных факторов риска и сопутствующих заболеваний [4]. Остеопения встречается у 27–67% больных ХОБЛ. Предполагается, что высокая распространенность остеопороза у пациентов с ХОБЛ обусловлена общими факторами риска этих заболеваний [2].

## НИЗКАЯ МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ (МПК) У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

По рекомендации ВОЗ с 1994 г. исследование минеральной плотности кости позволяет диагностировать остеопороз и оценить его степень тяжести [5]. Vrieze A. и соавт. показали, что ХОБЛ является значимым независимым предиктором снижения МПК. Кроме того, у пациентов GOLD IV риск низкой МПК был в 7,6 раза выше, чем у пациентов GOLD II [3]. Ramachandran K. и соавт. также продемонстрировали значительную распространенность низкой МПК среди пациентов с ХОБЛ (67% пациентов из группы обследованных). Они обнаружили большую разницу в распространенности остеопороза между пациентами с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции [6]. В исследовании Наууар N. и соавт. низкий показатель МПК у больных ХОБЛ встречался примерно в 4 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Было рассчитано, что вероятность снижения МПК у пациентов с ХОБЛ в 15,48 раза выше, чем у здоровых людей [7]. В отличие от вышеупомянутых исследований, Karadag F. и соавт. не выявили статистически значимой разницы между значениями МПК у пациентов с ХОБЛ и у контрольных пациентов [8].

## КОМПРЕССИОННЫЕ ПЕРЕЛОМЫ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ (КПП) И ПЕРЕЛОМЫ БЕДРА У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Тяжесть остеопороза определяется наличием или отсутствием перелома в анамнезе [9]. Основным осложнением и самым распространенным типом перелома при остеопорозе является компрессионный перелом тела позвонка [10, 11]. Распространенность КПП у пациентов с ХОБЛ составляет от 18,6 до 79% – значения широко варьируются, вероятно, из-за различий характеристик обследуемых субъектов, таких как возраст, пол, тяжесть ХОБЛ и др. [9, 12, 13]. При обследовании 248 пациентов с обострением ХОБЛ у трети из них был выявлен по крайней мере один КПП. Было замечено, что у пациентов с КПП была больше частота госпитализаций, длительность пребывания в стационаре и более высокая смертность. Риск смерти в течение 2 лет также был выше у пациентов

с КПП [12]. В исследованиях показано, что пациенты с ХОБЛ имеют риск переломов выше, чем пациенты без ХОБЛ, это опосредовано применением пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), низким индексом массы тела, курением [10] и тяжестью заболевания [12]. Использование ГКС, как системных, так и ингаляционных, а также низкий Т-критерий при проведении количественной ультразвуковой денситометрии пяточной кости являются дополнительными факторами риска развития КПП [12]. Также известно об уменьшении легочных объемов у пациентов с остеопатическими переломами позвоночника [3, 9].

В ретроспективном исследовании Huang S.W. и соавт. было показано, что у пациентов с ХОБЛ риск развития перелома бедра в 1,57 раза выше, чем у лиц без ХОБЛ; этому способствуют падения, использование ГКС, мышечная слабость, нарушение координации, курение и дефицит питания [15]. По данным Yamauchi Y. и соавт., у пациентов с ХОБЛ и переломом бедренной кости более высокая смертность (7,4%), чем у пациентов с ХОБЛ и переломами позвоночника (5,2%), плеча (3,9%) или предплечья (1,3%) [16].

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХОБЛ

### Глюкокортикостероиды

В ретроспективном исследовании *случай – контроль* была выявлена прямая зависимость между использованием пероральных кортикостероидов в стандартной дозе >56 мг и развитием остеопороза. Было обнаружено, что МПК снижается у пациентов, получивших несколько курсов пероральных или внутривенных ГКС [3]. Walsh L.J. и соавт., изучив неблагоприятные эффекты пероральных ГКС у пациентов с заболеваниями легких, показали, что пациенты с большей вероятностью имели перелом позвонков, бедра и ребер или грудины, чем контрольная группа [17].

Вероятность возникновения вторичного остеопороза при применении ингаляционных ГКС (ИГКС) зависит от дозы препарата. Так, рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), в которое были включены пациенты с ХОБЛ только мужского пола, показало, что долгосрочное использование низких доз ИГКС замедляет уменьшение МПК, вероятно, за счет подавления местного и системного хронического воспаления [2]. Более же высокие дозы ИГКС могут вызывать системные побочные эффекты. В метаанализе, в который были включены 16 РКИ и 7 обсервационных исследований, прослеживается прямая связь применения ИГКС со значительным увеличением риска переломов [8]. Richy F. и соавт. провели систематическое исследование всех контролируемых испытаний и выявили, что будесонид является ИГКС, оказывающим наименее вредное воздействие на кости, за ним следуют беклометазона дипропионат и триамцинолон [18].

### Бронхолитики

Vonnet и др. показали, что  $\beta_2$ -агонисты салбутамол и кленбутерол снижают содержание минеральных веществ в кости и повышают уровень маркеров резорбции кости [19].

Исследование на крысах показало, что лечение теофиллином способствует потере кальция костной тканью [20].

### Дефицит витамина D

Дефицит и недостаточность витамина D часто встречаются у пациентов с ХОБЛ. Согласно имеющимся данным, распространенность гиповитаминоза D у пациентов с ХОБЛ варьирует от 31 до 83,6% [21]. Метаанализ, проведенный Zhu M. и соавт., продемонстрировал связь дефицита витамина D с тяжестью ХОБЛ [22]. Тяжелый дефицит витамина D у пациентов с ХОБЛ ассоциировали с более частыми обострениями и госпитализациями в течение года, предшествующего измерению витамина D. Согласно данным исследований, пациенты с дефицитом витамина D (< 25 нмоль/л) имеют очень высокий риск обострения ХОБЛ (2,2 ± 5,3 обострения в год) [22]. Несколько работ продемонстрировали, что уровень витамина D значительно коррелирует с показателем МПК у пациентов с ХОБЛ. Одно продольное 3-летнее исследование показало, что у 100 пациентов с ХОБЛ исходный дефицит витамина D увеличивал риск развития остеопороза в 7,5 раза [2].

### Курение

К настоящему моменту проведено немало исследований, подтверждающих, что курение оказывает неблагоприятное воздействие на кости. Так, по результатам многочисленных работ установлено, что у курильщиков значительно меньше МПК, чем у некурящих людей. По данным двух метаанализов, курение связано с высоким риском перелома [23], имеет кумулятивное, дозозависимое влияние на костную массу, что увеличивает риск переломов и может быть частично обращено при прекращении курения [24]. В ряде исследований было доказано, что курение влияет на метаболизм витамина D [21].

### Низкий индекс массы тела

Распространенность остеопороза у пациентов с ХОБЛ выше у лиц с индексом массы тела (ИМТ) < 25,1 кг/м<sup>2</sup> (58% против 15%; p < 0,02). Стоит отметить, что у пациентов мужского пола с высоким ИМТ реже возникает остеопороз [5]. Показано, что у пациентов с ХОБЛ ИМТ был значимым предиктором аномальной МПК. Наиболее низкие показатели МПК отмечались у лиц с ХОБЛ с ИМТ ниже средней нормы, была выявлена положительная корреляция между МПК и ИМТ [3]. В метаанализе, включающем 60 000 мужчин и женщин, отмечена обратная взаимосвязь между ИМТ и всеми переломами, остеопоротическими переломами и переломами бедра. Риск переломов был значительно повышен у пациентов с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> [2].

### Гипогонадизм

Распространенность гипогонадизма у мужчин с ХОБЛ варьирует от 22 до 69% и неизвестна у женщин [3]. Несколько исследований подтвердили связь между низким уровнем тестостерона и низкой МПК. Однако в ряде других работ было обнаружено, что уровни тестостерона не являются независимыми предикторами маркеров

резорбции кости [2]. Хотя мужской гипогонадизм связан с остеопорозом, эстрадиол, вероятно, является более важным гормоном, поддерживающим здоровье костей. Было доказано, что лица с пониженным уровнем эстрадиол-17-β в сыворотке составляют подгруппу риска развития остеопороза [3].

### Нарушение вентиляции легких

И гиперкапния, и гипоксия оказывают существенное влияние на метаболизм костной ткани и могут предрасполагать пациентов с ХОБЛ к остеопорозу, в то время как значительной роли некомпенсированного респираторного ацидоза в процессе потери костной массы при ХОБЛ выявлено не было [2]. Корреляция между остеопорозом и легочной функцией изучена относительно широко [9]. Бронхиальная обструкция дыхательных путей увеличивает вероятность развития остеопороза. Так, участники исследования с крайне тяжелой обструкцией дыхательных путей имели очень высокий риск формирования остеопороза, легкая обструкция воздушного потока не была ассоциирована с остеопорозом [5]. Lin C.W. и соавт. подтвердили эту информацию, доказав, что объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) является независимым фактором риска развития остеопороза при ХОБЛ [25].

### Малоподвижный образ жизни

По данным Nguyen T.V. и соавт., показатель физической активности коррелирует с МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у женщин и с МПК шейки бедра у мужчин [3]. Silva D.R. и соавт. обнаружили значительную корреляцию между МПК шейки бедра и показателем физической активности у пациентов с ХОБЛ [2].

### МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ

Пропептиды проколлагена I типа – это производные коллагена I типа, характерного для костной ткани. Эта молекула-предшественник характеризуется наличием коротких концевых фрагментов: аминоконцевого терминального пропептида (P1NP) и карбоксиконцевого терминального пропептида (P1CP) [26]. Концентрация P1NP в сыворотке крови является маркером метаболической активности остеобластов и маркером костеобразования [27]. Продуктами распада коллагена I типа являются карбокситерминальные (СТХ) и аминоконцевые (НТХ) телопептиды. Они являются концевыми фрагментами коллагена I типа, которые отщепляются от него под действием ферментов остеокластов и являются маркерами костной резорбции.

В настоящее время наиболее часто проводится измерение уровня изомерной формы β-СТХ [28]. Исследование, в котором участвовали бывшие курильщики – 30 мужчин с ХОБЛ и 15 без нее, не выявило существенных различий в сывороточных уровнях P1NP и β-СТХ [29]. Xiaomei W. и соавт. показали, что у пациентов-мужчин с ХОБЛ отмечались более низкие уровни P1NP, β-СТХ, чем у лиц без ХОБЛ. У женщин с ХОБЛ существенная разница наблюдалась только в уровне P1NP, что связано, вероятнее всего, с постменопаузальным периодом, ассоциированным с

высокой активностью метаболизма костной ткани. В этом исследовании ингаляционная терапия ГКС не оказала значительного влияния на значения маркеров метаболизма костной ткани [30]. По данным Mohamed Y. и соавт., терапия ГКС коррелирует с уменьшением маркеров костеобразования [31]. В.В. Поворознюк и Н.П. Масик отметили уменьшение маркеров формирования костной ткани, в частности P1NP, на 82,96% у пациентов с IV стадией по сравнению с больными с I стадией ХОБЛ. Содержание маркера резорбции костной ткани  $\beta$ -СТХ увеличивается на 70,66% у пациентов IV стадии ХОБЛ по сравнению с больными с I стадией. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной активации остеокластов и угнетении активности остеобластов при ХОБЛ, о дисбалансе процессов костного метаболизма, связанного с нарушением как формирования костной ткани, так и ее резорбции [32]. В исследовании Угай Л.Г. и соавт. установлено, что у пациентов с ХОБЛ концентрация  $\beta$ -СТХ резко повышается, превышая аналогичный показатель в контроле почти в 2,5 раза. Выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией  $\beta$ -СТХ и МПК как в поясничном отделе, так и в шейке левой бедренной кости [33]. Е.А. Кочетковой установлена тесная обратная корреляционная зависимость между уровнем  $\beta$ -СТХ и значением МПК как при хроническом бронхите, так и при эмфиземе.

Концентрация  $\beta$ -СТХ снижалась по мере уменьшения ОФВ<sub>1</sub> [34].

Остеокальцин – чувствительный маркер ремоделирования костной ткани. Его концентрация в крови отражает метаболическую активность остеобластов [35]. По данным Мардановой О.А., у пациентов с ХОБЛ наблюдается достоверно более низкий уровень остеокальцина, чем у группы контроля без ХОБЛ [36]. В одном из исследований выявлена положительная корреляция между уровнем остеокальцина, МПК и интенсивностью курения [37]. Dinc M. и соавт. измерили уровни остеокальцина в сыворотке у мужчин с ХОБЛ, использующих беклометазон, и выяснили, что он значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы [38].

Таким образом, в данном обзоре рассмотрены особенности остеопороза при ХОБЛ: его распространенность, клинические проявления, факторы риска и лабораторные маркеры. Представление механизмов развития, ранняя диагностика остеопороза у больных ХОБЛ позволят подобрать максимально эффективную терапевтическую тактику, которая будет соответствовать современной концепции персонализированной медицины.



Поступила / Received 18.10.2019  
Отрецензирована / Review 31.10.2019  
Принята в печать / Accepted 06.11.2019

#### Список литературы

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;(3):15-54. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
2. Sarkar M., Bhardwaj R., Madabhavi I., Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015;(9):5-21. doi.org/10.4137/ccrpm.s22803.
3. Cielen N., Maes K., Gayan-Ramirez G. Musculoskeletal disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *BioMed Research International*. 2014;965764. doi.org/10.1155/2014/965764.
4. Raherison C., Ouaalaya E.H., Bernady A., et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):117. doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7.
5. Kanis J.A., on behalf of the who scientific group. *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report*. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaborating Centre; 2007 [Cited 2017 Jun 29]. Available at: [https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf).
6. Ramachandran K., Mani S.K., Gopal G.K., Rangasami S. Prevalence of Bone Mineral Density Abnormalities and Factors Affecting Bone Density in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Tertiary Care Hospital in Southern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(9):OC32-OC34. doi: 10.7860/jcdr/2016/22464.8551.
7. Nayyar N., Sood R.G., Sarkar M., et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2017;6(3):595-599. doi: 10.4103/2249-4863.222013.
8. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;(11):637-648. doi: 10.2147/copd.s79638.
9. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
10. Riggs B.L., Melton L.J. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;(17):505-511. doi: 10.1016/8756-3282(95)00258-4.
11. Papaioannou A., Watts N.B., Kendler D.L., et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *The American journal of medicine*. 2002;113(3):220-228. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01190-7.
12. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martin-Ontiyuelo C., et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;(12):1837-1845. doi: 10.2147/copd.s129213.
13. Gazzotti M.R., Roco C.M., Pradella C.O., et al. Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Archivos de Bronconeumologia*. 2019;55(5):252-257. doi: 10.1016/j.arbres.2018.10.010.
14. Akyea R.K., McKeever T.M., Gibson J., et al. Predicting fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a UK-based population-based cohort study. *BMI Open*. 2019;9(4):e024951. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024951.
15. Huang S.W., Wang W.T., Chou L.C., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Increases the Risk of Hip Fracture: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Scientific Reports*. 2016;(6):23360. doi: 10.1038/srep23360.
16. Yamauchi Y., Yasunaga H., Sakamoto Y., et al. Mortality associated with bone fractures in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;(11):2335-2340. doi: 10.2147/copd.s112142.
17. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J., et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001;56(4):279-284. doi: 10.1136/thorax.56.4.279.
18. Richey F., Bousquet J., Ehrlich G.E., et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporosis International*. 2003;14(3):179-190. doi: 10.1007/s00198-003-1398-z.
19. Bonnet N., Benhamou C.L., Brunet-Imbault B., et al. Severe bone alterations under beta2 agonist treatments: bone mass, microarchitecture and strength analyses in female rats. *Bone*. 2005;37(5):622-633. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.012.
20. Fortenberry E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of theophylline on calcium metabolism and circulating vitamin D metabolites. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1990;5(4):321-324. doi: 10.1002/jbmr.5650050403.

21. Mekov E., Slavova Y., Tsakova A., et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Hospitalized COPD Patients. *Public Library of Science One*. 2015;10(6):e0129080. doi: 10.1371/journal.pone.0129080.
22. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11:2597-2607. doi: 10.2147/copd.s101382.
23. Szulc P., Debiecse E., Boutroy S., Vilauphiou N., Chapurlat R. Poor trabecular microarchitecture in male current smokers: The cross-sectional STRAMBO study. *Calcified Tissue International*. 2011;89(4):303-311. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
24. Ward K.D., Klesges R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified Tissue International*. 2001;68(5):259-270. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
25. Lin C.W., Chen Y.Y., Chen Y.J., et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10(10):1493-1500. doi: 10.2147/copd.s85432.
26. Melkko J., Kauppila S., Niemi S., et al. Immunoassay for intact amino-terminal propeptide of human type I procollagen. *Clinical Chemistry*. 1996;42(6 Pt 1):947-954. doi: 10.1007/bf02500319.
27. Linkhart S.G., Linkhart T.A., Taylor A.K., et al. Synthetic peptidebased immunoassay for amino-terminal propeptide of type I procollagen: application for evaluation of bone formation. *Clinical Chemistry*. 1993;39(11Pt1):2254-2258. doi: 10.1373/clinchem.2004.039958.
28. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2009;7(3):84-90. doi: 10.1007/s11914-009-0014-3.
29. Duckers J.M., Evans B.A., Fraser W.D., et al. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2011;12(1):101. doi: 10.1186/1465-9921-12-101.
30. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Bone Metabolism*. 2016;23(3):111-120. doi: 10.11005/jbm.2016.23.3.111.
31. Mohamed Y., Haifa H., Datel O., et al. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk. *La Tunisie médicale*. 2014;92(5):304-310. doi: 10.1007/s11914-005-0018-6.
32. Поворожнюк В.В., Масик Н.П. Маркеры метаболизма костной ткани и их клиническое значение при хронической обструктивной болезни легких. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013;2(2):65-68. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/263>.
33. Урай Л.Г., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А. Связь между лептином, адипонектином и костным метаболизмом при хронической обструктивной болезни легких. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012;3(3):10-13. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/dmj/20123/2012302.aspx>.
34. Кочеткова Е.А., Волкова М.В., Коцюрбий Б.А. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое значение при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003;4(4):64-67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9024391>.
35. Побел Е.А., Бенгус Л.М., Дедух Н.В. Маркеры костного метаболизма при сращении переломов длинных костей. *Остеопороз и остеопатии*. 2012;2(2):25-32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18875416>.
36. Марданова О.А., Кокина Н.И., Шептулина Л.Л., Соколова И.А., Серова А.Г., Ивашкин В.Т. Различия в метаболизме костной ткани у мужчин, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, и женщин в постменопаузе. *Клиницист*. 2012;1(1):48-52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17687575>.
37. Дворецкий Л.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и остеопороз. *РМЖ*. 2004;12(14):821-827. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Hronicheskaya\\_obstruktivnaya\\_bolezny\\_legkih\\_i\\_osteoporoz](https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Hronicheskaya_obstruktivnaya_bolezny_legkih_i_osteoporoz).
38. Dinc M., Tchuğunova Y., Dinc S., et al. Decreased osteocalcin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease using long-term inhaled beclomethasone dipropionate. *Metabolism*. 2001;50(11):1336-1339. doi: 10.1053/meta.2001.27231.

## References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2014;3(3):15-54. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
2. Sarkar M., Bhardwaj R., Madabhavi I., Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015;9(9):5-21. doi.org/10.4137/ccrpm.s22803.
3. Cielen N., Maes K., Gayan-Ramirez G. Musculoskeletal disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *BioMed Research International*. 2014;965764. doi.org/10.1155/2014/965764.
4. Raheison C., Ouailaya E.H., Bernady A., et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):117. doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7.
5. Kanis J.A., on behalf of the who scientific group. *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report*. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaborating Centre; 2007 [Cited 2017 Jun 29]. Available at: [https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf).
6. Ramachandran K., Mani S.K., Gopal G.K., Rangasami S. Prevalence of Bone Mineral Density Abnormalities and Factors Affecting Bone Density in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Tertiary Care Hospital in Southern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(9):OC32-OC34. doi: 10.7860/jcdr/2016/22464.8551.
7. Nayyar N., Sood R.G., Sarkar M., et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2017;6(3):595-599. doi: 10.4103/2249-4863.222013.
8. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11(1):637-648. doi: 10.2147/copd.s79638.
9. Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemi Endocrinologii = Problems of endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017636392-426.
10. Riggs B.L., Melton L.J. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;17(7):505-511. doi: 10.1016/8756-3282(95)00258-4.
11. Papaioannou A., Watts N.B., Kendler D.L., et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *The American journal of medicine*. 2002;113(3):220-228. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01190-7.
12. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martin-Ontiyuelo C., et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12(12):1837-1845. doi: 10.2147/copd.s129213.
13. Gazzotti M.R., Roco C.M., Pradella C.O., et al. Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Archivos de Bronconeumologia*. 2019;55(5):252-257. doi: 10.1016/j.arbres.2018.10.010.
14. Akyea R.K., McKeever T.M., Gibson J., et al. Predicting fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a UK-based population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e024951. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024951.
15. Huang S.W., Wang W.T., Chou L.C., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Increases the Risk of Hip Fracture: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Scientific Reports*. 2016;6(6):23360. doi: 10.1038/srep23360.
16. Yamauchi Y., Yasunaga H., Sakamoto Y., et al. Mortality associated with bone fractures in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11(1):2335-2340. doi: 10.2147/copd.s112142.
17. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J., et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001;56(4):279-284. doi: 10.1136/thorax.56.4.279.
18. Richey F., Bousquet J., Ehrlich G.E., et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporosis International*. 2003;14(3):179-190. doi: 10.1007/s00198-003-1398-z.
19. Bonnet N., Benhamou C.L., Brunet-Imbault B., et al. Severe bone alterations under beta2 agonist treatments: bone mass, microarchitecture and strength analyses in female rats. *Bone*. 2005;37(5):622-633. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.012.

20. Fortenbery E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of theophylline on calcium metabolism and circulating vitamin D metabolites. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1990;5(4):321-324. doi: 10.1002/jbmr.5650050403.
21. Mekov E., Slavova Y., Tsakova A., et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Hospitalized COPD Patients. *Public Library of Science One*. 2015;10(6):e0129080. doi: 10.1371/journal.pone.0129080.
22. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11:2597-2607. doi: 10.2147/copd.s101382.
23. Szulc P., Debiec E., Boutroy S., Vilelaoui N., Chapurlat R. Poor trabecular microarchitecture in male current smokers: The cross-sectional STRAMBO study. *Calcified Tissue International*. 2011;89(4):303-311. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
24. Ward K.D., Klesges R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified Tissue International*. 2001;68(5):259-270. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
25. Lin C.W., Chen Y.Y., Chen Y.J., et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10(10):1493-1500. doi: 10.2147/copd.s85432.
26. Melkko J., Kauppila S., Niemi S., et al. Immunoassay for intact amino-terminal pro-peptide of human type I procollagen. *Clinical Chemistry*. 1996;42(6 Pt 1):947-954. doi: 10.1007/bf02500319.
27. Linkhart S.G., Linkhart T.A., Taylor A.K., et al. Synthetic peptide-based immunoassay for amino-terminal propeptide of type I procollagen: application for evaluation of bone formation. *Clinical Chemistry*. 1993;39(11Pt1):2254-2258. doi: 10.1373/clinchem.2004.039958.
28. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2009;7(3):84-90. doi: 10.1007/s11914-009-0014-3.
29. Duckers J.M., Evans B.A., Fraser W.D., et al. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2011;12(1):101. doi: 10.1186/1465-9921-12-101.
30. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Bone Metabolism*. 2016;23(3):111-120. doi: 10.11005/jbm.2016.23.3.111.
31. Mohamed Y., Haifa H., Dattel O., et al. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk. *La Tunisie médicale*. 2014;92(5):304-310. doi: 10.1007/s11914-005-0018-6.
32. Povozornyuk V.V., Masik N.P. Markers of bone metabolism and their clinical significance in chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2013;(2):65-68. (In Russ.) Available at: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/263>.
33. Ugay L.G., Kochetkova E.A., Nevzorova V.A. Relation between the leptin and adiponectin and bone metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*. 2012;(3):10-13. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/dmj/20123/2012302.aspx>.
34. Kochetkova E.A., Volkova M.V., Kotsyurbiy B.A. Biochemical markers of bone tissue metabolism and their clinical value under chronic obstructive lungs disease. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2003;(4):64-67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9024391>.
35. Pobel E.A., Bengus L.M., Dedukh N.V. Markers of bone metabolism in long bone's adhesion. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and osteopathy*. 2012;(2):25-32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18875416>.
36. Mardanova O.A., Kokina N.I., Sheptulina L.L., Sokolina I.A., Serova A.G., Ivashkin V.T. The differences of bone metabolism in males with chronic obstructive pulmonary disease and postmenopausal females. *Klinitsist = The Clinician*. 2012;(1):48-52. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17687575>.
37. Dvoretzki L.I. Chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis. *RMZH = RMJ*. 2004;12(14):821-827. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Hronicheskaya\\_obstruktivnaya\\_bolezny\\_legkih\\_i\\_osteoporoz](https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Hronicheskaya_obstruktivnaya_bolezny_legkih_i_osteoporoz).
38. Dinc M., Tchugunova Y., Dinc S., et al. Decreased osteocalcin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease using long-term inhaled beclomethasone dipropionate. *Metabolism*. 2001;50(11):1336-1339. doi: 10.1053/meta.2001.27231.

### Информация об авторах:

**Гайнитдинова Вилия Вилевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры пульмонологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru)

**Бурдунина Анна Андреевна**, студентка 5-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [puma1127@yandex.ru](mailto:puma1127@yandex.ru)

**Авдеев Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой пульмонологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующий клиническим отделом, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)

### Information about the authors:

**Viliya V. Gaynitdinova**, Dr. of Sci. (Med), assistant professor, professor of the Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru)

**Anna A. Burdunina**, 5th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: [puma1127@yandex.ru](mailto:puma1127@yandex.ru)

**Sergey N. Avdeyev**, Dr. of Sci. (Med), Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the pulmonology department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; head of clinical department, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)

# Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации

**А.А. Визель** , ORCID: 0000-0001-5028-5276, e-mail: lordara@inbox.ru  
**И.Ю. Визель**, e-mail: tatpulmo@mail.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является хроническим, экологически опосредованным заболеванием, проявляющимся бронхообструктивным синдромом, который полностью не обратим. **Целью** данного обзора было обобщение последних изменений в ведении этих больных, которые произошли в международных и отечественных руководящих документах. **Методы.** Был проведен анализ работ по проблеме ХОБЛ, доступных в электронных библиотеках E-Library и PubMed. **Результаты.** 2019 г. ознаменовался обновлением глобальной инициативы GOLD и внедрением в практику национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ. Наиболее значимыми положениями стали следующие: двойные бронходилататоры длительного действия являются основой терапии стабильной ХОБЛ; для назначения ИГКС нужны конкретные показания, и они не являются универсальными в лечении ХОБЛ; не все двойные бронходилататоры одинаковы — доказательная база у них пока неравнозначна. Анализ реальной практики показывает, что пока применение бронхолитиков короткого действия, ИГКС и тройной терапии остается избыточным. **Заключение.** Понимание ХОБЛ совершенствуется, выявляются наиболее уязвимые точки, проблемы, решение которых позволит сделать новые шаги к улучшению качества жизни этих больных и снижению смертности.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, лечение, двойная бронходилатация

**Для цитирования:** Визель И.Ю., Визель А.А. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации. *Медицинский совет.* 2019;(15):17-21. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-17-21.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Global initiative gold and national recommendations on the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the place of double bronchodilation

**Aleksandr A.Vizel** , ORCID: 0000-0001-5028-5276, e-mail: lordara@inbox.ru  
**Irina Yu.Vizel**, e-mail: tatpulmo@mail.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, environmentally mediated disease manifested by broncho-obstructive syndrome, which is not completely reversible. **The purpose** of this review was to summarize the latest changes in the management of these patients, which occurred in international and domestic guidelines. **Methods.** The analysis of work on the problem of COPD, available in the E-Library and PubMed electronic libraries, was carried out. **Results.** The year 2019 was marked by the renewal of global GOLD initiatives and the implementation of national guidelines for the diagnosis and treatment of COPD in practice. The most significant provisions are the following: double long-acting bronchodilators are the main treatment for stable COPD; specific indications are needed for the administration of ICS and they are not universal in the treatment of COPD; not all double bronchodilators are the same – their evidence base is not yet equivalent. The analysis of real practice shows that the use of short-acting bronchodilators, ICS and triple therapy remains excessive. **Conclusion.** Understanding of COPD is improving, identifying the most vulnerable points, problems, the solution of which will make it possible to take new steps to improve the quality of life of these patients and reduce mortality.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, COPD, treatment, double bronchodilation

**For citation:** Vizel A.A., Vizel I.Yu. Global initiative gold and national recommendations on the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (copd): the place of double bronchodilation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(15):17-21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-17-21.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз. Так определяют нозологию, кодируемую МКБ-10, как J44, национальные клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России [1], и глобальная инициатива по ХОБЛ – GOLD-2017 [2].

**Целью** данного обзора было обобщение последних изменений в ведении этих больных, которые произошли в международных и отечественных руководящих документах. **Методы.** Был проведен анализ работ по проблеме ХОБЛ последних лет, доступных в электронных библиотеках E-Library и PubMed.

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Простая на первый взгляд нозология, представляющая собой результат понимания болезни как сочетания хронического обструктивного бронхита и эмфиземы, следующих неразрывно друг за другом, порожденная чаще всего неразумным поведением человека – многолетним курением или вдыханием различных паров, дымов и пылей, – до сих пор не получила универсальной терапии, приводящей к обратному развитию патологического процесса. В конце 2018 г. Россия получила новую официальную версию клинических рекомендаций по ХОБЛ [1], а мир познакомился с пересмотром глобальной инициативы GOLD-2019 [3]. Частые пересмотры в стратификации больных ХОБЛ и терапевтических алгоритмов требуют от врачей постоянного переосмысления этого заболевания, но в то же время создают определенные трудности в сравнении больных, наблюдавшихся в разные периоды времени. Современные эпидемиологические данные также ведут к совершенствованию понимания ХОБЛ. При проведении большинства клинических исследований, на которых основаны доказательства действия современных лекарственных средств, среди критериев включения обычно были больные ХОБЛ в возрасте старше 40 лет со стажем курения более 10 пачкалет, и в этих исследованиях преобладали мужчины. Однако в недавно проведенном в Швеции исследовании было отмечено, что женщины, страдающие ХОБЛ, получали более интенсивную терапию, чаще пропускали работу по болезни [4]. В популяции больных ХОБЛ в Португалии 26% пациентов были некурящими, а сопоставление степеней тяжести по данным спирометрии от I до IV (9,9, 41,9, 35,0 и 13,2% соответственно) не совпадало с классификацией GOLD-2017 (23,1, 39,6, 2,3 и 35,0% от А до D) [5]. При анализе популяции больных ХОБЛ в Татарстане также было отмечено несоответствие больных по оценке тяжести при применении документов GOLD разных лет [6].

Метаморфозы изменений в стратификации пациентов в документах GOLD (2007–2011–2017) и влияния этих изменений на клиническую практику ведения больных ХОБЛ были проанализированы в Польше и в Канаде. Было проведено моделирование назначений лечения 500 пациентам ХОБЛ на основании алгоритмов GOLD 2007, 2011 и 2017 гг. пересмотра. При применении документа 2007 г. больным чаще могли быть назначены ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и бронходилататоры короткого действия (60,2 и 50% соответственно). По сравнению с алгоритмом GOLD-2007 частота использования бронхолитиков короткого действия при использовании алгоритма GOLD-2011 была почти в 8 раз меньше и более чем в 4 раза меньше при использовании алгоритма GOLD-2017. При каждом последующем пересмотре инициативы GOLD частота применения ИГКС достоверно снижалась. В соответствии с режимами, рекомендованными документами GOLD-2011 и GOLD-2017, преобладало применение бронхолитиков длительного действия из групп  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА – длительно действующие бета<sub>2</sub>-адреномиметики) и мускариновых антагонистов (ДДАХ – длительно действующие антихолинергические) [7]. Анализ данных популяции больных ХОБЛ в Татарстане показал, что на выбор лечения (попадание пациента в группы ABCD) влияло наличие и отсутствие госпитализаций, которые далеко не всегда были следствием тяжелого обострения, как это предусматривает инициатива GOLD [6]. Наряду с фактором госпитализаций, глобальная инициатива GOLD никак не комментирует расчет должных величин параметров спирометрии. Эти формулы предложены и одобрены разными научными сообществами, и результаты расчетов могут приводить к изменению степени тяжести только при смене формулы расчета (например, при исследовании в динамике на разных приборах). В то же время главный функциональный диагностический признак ХОБЛ – соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ менее 0,7 после применения бронхолитика короткого действия – остается универсальным критерием, не зависимым от расчета должных величин.

Удобными и универсальными средствами первичной и последующей динамической оценки состояния больных ХОБЛ стали стандартные вопросники состояния больных (CAT) или степени выраженности одышки (mMRC) [1, 3]. Они вошли в национальные клинические рекомендации по ХОБЛ и, следовательно, в течение ближайших двух лет должны стать обязательными компонентами медицинских карт больных ХОБЛ. Врач должен понимать, что вопросники, заранее заполненные (отмеченные галочкой или крестиком) пациентом, сокращают время приема, стандартизируют сравнение состояния пациентов.

В 2019 г. свет увидел очередной пересмотр глобальной инициативы GOLD. В ней был сохранен принцип деления на группы ABCD, предложенный в 2017 г., однако в очередной раз была сменена концепция выбора лекарственной терапии. Теперь универсальный, единый подход к больным ХОБЛ рекомендован только на этапе стартовой терапии, на этом этапе применение ИГКС рассматривается только у тяжелых больных группы D. Дальнейшее

ведение больных различается у пациентов с сохраняющейся одышкой (арсенал лечения – бронхолитики длительного действия и ингаляционные стероиды) и у пациентов с частыми обострениями (арсенал дополнен рофлумиластом и азитромицином, в применении алгоритма присутствует оценка эозинофилов периферической крови) [3].

Вне зависимости от тяжести, от типа течения ХОБЛ и даже от фенотипа последний пересмотр глобальной инициативы на первое место в лекарственной терапии ставит бронхолитики длительного действия в виде монотерапии или в виде комбинации «ДДБА/ДДАХ». Не рекомендуется стартовать с тройной комбинации даже у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (больные группы D). В этой редакции GOLD впервые рекомендуется осуществлять выбор двойной бронходилатации внутри класса, что подтверждает положение, что не все двойные бронходилататоры и/или устройства доставки одинаково хорошо подходят для конкретного пациента. И наконец, при назначении лечения «наивному» пациенту комбинация «ИГКС/ДДБА» рекомендуется только пациентам группы D с эозинофилией крови  $\geq 300$  кл/мкл. Кроме того, в алгоритм добавлено понятие градации эозинофилии крови менее 100, 100–300 и более 300 кл/мкл, которое позволяет дифференцированно подойти к выбору терапии у пациентов с повторными обострениями. Таким образом, значительно снижена доля больных ХОБЛ, которым будет назначена гормональная терапия (по предварительным расчетам, не более 10%) [3].

Работа над национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению больных ХОБЛ ведется много лет. Одобренная научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации и опубликованная на сайте министерства последняя версия этих рекомендаций представляется наиболее лаконичной и приемлемой для применения врачами первичного звена. В ней обобщен большой опыт российских ученых и в то же время учтены все положения экспертов GOLD, основанные на тщательном метаанализе рандомизированных клинических исследований. Особенно ценно, что этот подход предусматривает не только поступательную, нарастающую по объему терапию, но и переоценку и модификацию терапии на разных ее этапах. Как и в международных инициативах, ведущее место в отечественных рекомендациях занимают бронхолитики длительного действия. В недавно опубликованной в международном журнале по ХОБЛ работе отечественных экспертов был очень четко прописан алгоритм назначения и отмены ИГКС при ХОБЛ, строго ограничивая показания к их применению при этой нозологии. Они отметили, что ИГКС при ХОБЛ не показаны вновь выявленным больным, больным с развитием нежелательных явлений на применение ИГКС и тем, у кого не было обострений в анамнезе [8].

Практическое применение бронхолитиков длительного действия начиналось с ДББА – салметерола и формотерола. Однако уже в то время отмечалось, что эффективность монотерапии салметеролом при ХОБЛ была недостаточной [9]. Большие надежды возлагались на комбина-

цию салметерола/флутиказона, с применением которого было проведено одно из крупнейших мультицентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) лечения ХОБЛ – TORCH. Но последующий тщательный ретроспективный анализ показал недостаточное влияние препарата на смертность больных ХОБЛ при повышении риска развития пневмонии [10]. Несмотря на быстроту наступления эффекта формотерола, монотерапия этим препаратом больных ХОБЛ также не стала «золотым стандартом» [11]. Более оптимистичны были результаты применения формотерола/будесонида – комбинация приводила к более значимому улучшению параметров спирометрии [12], однако добавление холиноблокатора тиотропия приводило к существенному снижению частоты обострений [13].

Первым 24-часовым бронхолитиком, вошедшим в широкую клиническую практику (а в России еще и в списки жизненно важных лекарственных средств и препаратов для лиц, имеющих инвалидность), стал тиотропия бромид. Его эффект при доставке через дозирующий порошковый ингалятор Хандихалер был доказан в мультицентровом 4-летнем (2004–2008) исследовании UPLIFT. Последующие ретроспективные анализы данных этого РКИ подтвердили эффективность и безопасность тиотропия бромида при ХОБЛ [14]. В 2011–2013 гг. было проведено сравнение двух лекарственных форм тиотропия бромида в двух дозировках и в разных средствах доставки – Хандихалер и Респимат. В нем было показано, что эти две лекарственные формы идентичны по частоте и времени наступления первого респираторного события, приведшего к госпитализации. Данное РКИ доказало, что этот бронхолитик эффективен в гетерогенной популяции пациентов ХОБЛ, включая тяжелую дыхательную недостаточность и нестабильную ХОБЛ [15]. В настоящее время в России бронхолитики длительного действия представлены рядом препаратов: бета<sub>2</sub>-адреномиметики – 24-часового действия индакатерол, 12-часового действия – формотерол; холиноблокаторы – 24-часового действия гликопирроний и 12-часового – аклидиний.

Вполне логично, что следующим шагом в развитии терапии ХОБЛ стало одновременное применение бронхолитиков двух типов – ДДБА и ДДАХ. В реальной медицинской практике двойная бронходилатация короткого действия применяется более 40 лет в виде, например, сочетания ипратропия бромида с фенотеролом. Следует заметить, что и это сочетание может быть доставлено пациенту через безфреоновый инновационный ингалятор Респимат, что повышает эффективность бронходилатации [16].

Комплементарным к тиотропия бромиду бронхолитиком из группы бета<sub>2</sub>-адреномиметиков длительного действия стал олодатерол, который в России в виде монотерапии ранее не применялся. В международных клинических исследованиях при ХОБЛ олодатерол показал преимущества в сравнении с плацебо и сходный бронхолитический профиль по эффективности и безопасности с тиотропия бромидом. Дополнительным по сравнению с тиотропием свойством олодатерола была быстрота наступления бронхолитического эффекта [17].

В настоящее время в национальные клинические рекомендации включены три препарата с 24-часовой двойной бронходилатацией: тиотропий/олодатерол с устройством Респимат, гликопирроний/индакатерол с устройством Бризхалер и умеклидиний/вилантерол с устройством Эллипта, а также двойной бронхолитик 12-часового действия аклидиний/формотерол с устройством Джелуэйр [1].

Тиотропий/олодатерол зарегистрирован и применяется для лечения ХОБЛ в России, США, Японии, Китае и ряде стран Евросоюза. Эффективность комбинации «тиотропий/олодатерол» 5/5 мкг при ХОБЛ была доказана в РКИ III и IV фазы, которые продолжались от 6 до 52 недель. Препарат улучшал легочную функцию в большей степени, чем каждый из его компонентов или плацебо на 12-й и 52-й неделе лечения. В 6-недельном РКИ тиотропий/олодатерол обеспечивал больший прирост легочной функции в течение 24 часов, чем каждый из компонентов, плацебо или применявшийся два раза в день флутиказон-пропионат/салметерол. Тиотропий/олодатерол проявил также достоверное положительное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, одышку, емкость вдоха, переносимость нагрузок и потребность в бронхолитиках короткого действия. Профиль безопасности тиотропия/олодатерола был сходным с каждым из компонентов. Все это позволило исследователям сделать вывод о том, что данная комбинация является эффективным вариантом поддерживающей терапии ХОБЛ, поскольку обеспечивает применение один раз в сутки двух веществ через одно устройство [18]. Значимость сочетания бета<sub>2</sub>-адреномиметика с ДДАХ была доказана в международном РКИ, в котором была проведена оценка комбинации 5 мкг тиотропия с 2, 5 и 10 мкг олодатерола при ингаляциях с помощью Респимата. Пропорционально дозе олодатерола усиливался бронхолитический ответ на сочетание двух препаратов. Иначе говоря, дополнительный к тиотропию бронхолитический эффект олодатерола имел достоверную зависимость от дозы [19].

Доказательная база применения тиотропия/олодатерола посредством устройства Респимат в значительной степени основана на всеобъемлющей и согласованной программе клинических исследований TOVITO, в которых было оценено влияние этой комбинации на легочную функцию (РКИ TONADO, ENERGITO), качество жизни (OTEMPTO), переносимость физической нагрузки (PHYSACTO, TORRACTO и MORACTO) и частоту обострений (DINAGITO) у более чем 16 000 больных ХОБЛ [20].

Важным компонентом эффективной бронходилатации является улучшение гемодинамики. Пациент с тяже-

лой обструкцией значительную часть времени находится в состоянии повышенного внутригрудного давления, что обусловлено затрудненным выдохом. Повышенное внутригрудное давление затрудняет венозный возврат. Вполне логично ожидать, что снижение бронхиального сопротивления и внутригрудного давления должно благоприятно влиять на гемодинамику, если нет самостоятельной органической патологии миокарда. Этот факт был продемонстрирован в докладе на конференции Американского торакального общества в США, где комбинация тиотропия/олодатерола обладала достоверно лучшим влиянием на гемодинамику левого желудочка, чем салметерол/флутиказон<sup>1</sup>.

При всех достижениях клинических фармакологов, при постоянном совершенствовании алгоритмов ведения больных ХОБЛ серьезным барьером к достижению стабильности течения заболевания являются приверженность пациентов назначениям врача и правильность использования устройств [1, 3, 21]. С другой стороны, важна приверженность врачей первичного звена международным рекомендациям. Так, в Италии было установлено, что больным с нетяжелым течением ХОБЛ назначенное лечение в 77,1% соответствовало глобальной инициативе GOLD, а при тяжелом течении – только в 46,7%. Дефицит приверженности рекомендациям GOLD в реальной клинической практике в Италии состоял в том, что тройная терапия ДДАХ + ДДБА/ИГКС была наиболее часто назначаемой на всех визитах исследования вне зависимости от частоты обострений в анамнезе [22]. Все это говорит о том, что даже при использовании такого совершенного устройства, как Респимат, крайне важна работа медицинских работников по обучению технике ингаляций, партнерские отношения «врач – больной», которые обеспечат не покорное следование указаниям доктора, а осознанную приверженность назначенной терапии и поведенческим рекомендациям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ постоянно обновляемых клинических рекомендаций и итогов клинических исследований показал, что понимание ХОБЛ совершенствуется, выявляются наиболее уязвимые точки, проблемы, решение которых позволяет сделать новые шаги к улучшению качества жизни этих больных и снижению смертности.



Поступила / Received 18.06.2019  
Отрецензирована / Review 16.07.2019  
Принята в печать / Accepted 19.07.2019

<sup>1</sup> Herth F.J. et al., ATS 2019; A3308.

## Список литературы / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское респираторное общество. *Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации*. 2018. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskaja-obstruktivnaja-bolezn-legkikh-utv-minzdravom-rossii/>
2. Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Respiratory Society. *Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines*. 2018. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskaja-obstruktivnaja-bolezn-legkikh-utv-minzdravom-rossii/>
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Revised 2017. Available at: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019. Available at: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
4. Åberg J, Hasselgren M, Montgomery S, Lisspers K, Stållberg B, Janson C, Sundh J. Sex-related differences in management of Swedish patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;(14):961-969. doi: 10.2147/COPD.S193311.
5. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Hespanhol V, Correia-de-Sousa J. Characterisation of morbidity in a COPD hospital cohort. *Pulmonology*. 2019;25(4):200-207. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.02.010.
6. Салахова И.Н., Вафина А.Р., Визель И.Ю., Визель А.А., Ильинский В.И., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З. Перераспределение больных хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с изменениями классификации глобальной инициативы GOLD. *Фарматека*. 2018;(8):66-71. doi: 10.18565/pharmateca.2018.8.66-71.
- Salakhova I.N., Vafina A.R., Vazel I.Yu., Vazel A.A., Ilyinsky V.I., Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z. Redistribution of patients with chronic obstructive pulmonary disease in accordance with changes in gold global initiative classification. *Pharmateca = Farmateka*. 2018;(8):66-71. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.8.66-71.
7. Brożek G.M., Nowak M., Zejda J.E., Jankowski M., Lawson J., Pierzchała W. Consequences of changing the GOLD reports (2007-2011-2017) on the treatment regimen of patients with COPD. *COPD*. 2019;16(1):1-7. doi: 10.1080/15412555.2019.1615872.
8. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V., Belevskiy A., Leshchenko I., Ovcharenko S., Shmelev E., Miravitles M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019;14:1267-1280. doi: 10.2147/COPD.S207775.
9. Grove A., Lipworth B.J., Reid P., Smith R.P., Ramage L., Ingram C.G., Jenkins R.J., Winter J.H., Dhillon D.P. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1996;51(7):689-693. doi: 10.1136/thx.51.7.689.
10. Vaz Fragoso C.A., Gill T.M., Leo-Summers L.S., Van Ness P.H. Re-evaluation of combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2019;(151):27-34. doi: 10.1016/j.rmed.2019.03.020.
11. Rabe K.F., Ukena D., Magnussen H. Long-acting beta(2)-adrenoceptor agonists for asthma and COPD. *Med Klin (Munich)*. 1997;92(5):44-49. doi: 10.1007/BF03041980.
12. Cazzola M., Santus P., Di Marco F., Carlucci P., Mondoni M., Matera M.G., Centanni S. Onset of action of formoterol/budesonide in single inhaler vs. formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17(3):121-125. doi: 10.1016/j.pupt.2004.01.001.
13. Welte T. Optimising treatment for COPD – new strategies for combination therapy. *Int. J. Clin. Pract*. 2009;63(8):1136-1149. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02139.x.
14. Callejas González F.J., Genovés Crespo M., Cruz Ruiz J., Godoy Mayoral R., Agustín Martínez F.J., Martínez García A.J., Tarraga López P.J. UPLIFT study – understanding potential long-term impacts on function with tiotropium - and sub-analyses. Bibliographic resume of the obtained results. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(9):1023-1033. doi: 10.1080/17476348.2016.1188693.
15. Spila-Alegiani S., Trotta F., Da Cas R., Rossi M., Venegoni M., Traversa G. Comparative effectiveness of two tiotropium formulations: a retrospective cohort study. *COPD*. 2018;15(5):418-423. doi: 10.1080/15412555.2018.1554032.
16. Brand P, Hederer B, Austen G, Dewberry H, Meyer T. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):763-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650591/>
17. Deeks E.D. Olodaterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2015;75(6):665-673. doi: 10.1007/s40265-015-0371-4.
18. Blair H.A. Tiotropium/Olodaterol: A review in COPD. *Drugs*. 2019;79(9):997-1008 doi: 10.1007/s40265-019-01133-w.
19. Maltais F., Hamilton A., Voß F., Maleki-Yazdi M.R. Dose determination for a fixed-dose drug combination: A phase II randomized controlled trial for tiotropium/olodaterol versus tiotropium in patients with COPD. *Adv Ther*. 2019;36(4):962-968. doi: 10.6084/m9.figshare.7713635.
20. Russell R.E.K. What Does the TOVITO Programme Tell Us about How We Can Manage COPD? *Turk Thorac J*. 2018;19(4):216-219. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.182609.
21. Corsico A.G., Braido F., Contoli M., Di Marco F., Rogliani P., Scognamiglio C., Olivi I., Santus P., Scichilone N., Lazzaro C. Healthcare costs of the SATisfaction and adherence to COPD treatment (SAT) study follow-up. *Respir Med*. 2019;(153):68-75. doi: 10.1016/j.rmed.2019.05.017.
22. Scalone G., Nava S., Ventrella F., Bussoli G., Catapano G.A., Pennisi A., Dadduzio F., Schino P., Pela R., Bartzaghi M., Morini P., Porpiglia A., Muscianisi E.; Mistral study group. Pharmacological approach and adherence to treatment recommendations in frequently and non-frequently exacerbating COPD patients from Italy: MISTRAL – The prospective cohort, observational study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:68-77. doi: 10.1016/j.pupt.2018.09.001.

### Информация об авторах:

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195 447; e-mail: [lordara@inbox.ru](mailto:lordara@inbox.ru)

**Визель Ирина Юрьевна**, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: [tatpulmo@mail.ru](mailto:tatpulmo@mail.ru)

### Information about the authors:

**Aleksandr A. Vazel**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Phthisiopulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; SPIN-kod: 5918-5465; Author ID: 195 447; e-mail: [lordara@inbox.ru](mailto:lordara@inbox.ru)

**Irina Yu. Vazel**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RANH, Associate Professor of Chair for Phthisiopulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «Central Research Institute of Tuberculosis»; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; e-mail: [tatpulmo@mail.ru](mailto:tatpulmo@mail.ru)

# Успех в терапии тяжелой бронхиальной астмы: правильный выбор биологического препарата у правильно подобранных больных

**Р.С. Фассахов**, ORCID: 0000-0001-9322-2689, e-mail: farrus@mail.ru

Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

## Резюме

Тяжелая бронхиальная астма, наряду с влиянием на качество жизни страдающих этим заболеванием, приводит к существенно-му медико-социальному ущербу. Исследования последнего десятилетия указывают на ведущую роль эозинофильного воспаления бронхов как основы патогенеза Т2-фенотипа бронхиальной астмы, что привело к разработке средств таргетной терапии. Наиболее эффективными в этом направлении оказались препараты гуманизированных моноклональных антител, направленных против основных, участвующих в воспалении дыхательных путей при бронхиальной астме провоспалительных цитокинов, среди которых одним из наиболее значимых по влиянию на эозинофильные лейкоциты является интерлейкин 5. Уточнение определения тяжелой астмы, выделение этих пациентов среди больных с трудно поддающейся лечению бронхиальной астмой позволяет четко определить контингент с прогнозируемым положительным эффектом этими высокоэффективными препаратами прецизионной терапии. На конкретных клинических примерах разбирается отличие трудной для лечения и тяжелой бронхиальной астмы. Детально анализируются этапы клинических исследований препарата моноклональных антител против интерлейкина 5 меполизумаб, поиска доступных в обычной практике эффективных прогностических биологических маркеров, позволяющих подобрать подходящих для лечения пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой. Эффективность подхода, основанного на выделении двух пороговых значений количества эозинофилов в периферической крови, убедительно подтверждают результаты, свидетельствующие о значительном снижении числа обострений, улучшении проходимости бронхов и повышении качества жизни у больных, в том числе со стероид-зависимой бронхиальной астмой, полученные не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и в исследованиях в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, эозинофилы, анти-ИЛ5-антитела, меполизумаб

**Для цитирования:** Фассахов Р.С. Успех в терапии тяжелой бронхиальной астмы: правильный выбор биологического препарата у правильно подобранных больных. *Медицинский совет*. 2019;(15):22-28. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-22-28.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Successful management of severe bronchial asthma: the right choice of biologic therapy in properly selected patients

**Rustem S. Fassakhov**, ORCID: 0000-0001-9322-2689, e-mail: farrus@mail.ru

Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

## Abstract

Severe asthma along with the impact on the quality of life of those suffering from this disease leads to significant medical and social damage. Studies of the last decade indicate the leading role of eosinophilic inflammation of the bronchi as the basis of the pathogenesis of the T2 phenotype of bronchial asthma, which led to the development of targeted therapy. The most effective in this direction were preparations of humanized monoclonal antibodies directed against the main pro-inflammatory cytokines involved in respiratory tract inflammation in bronchial asthma, one of the most significant among which is interleukin 5. Refinement of the definition of severe asthma, selection of these patients among patients with difficult to treat bronchial asthma allows to clearly determine the contingent with a predicted positive effect these highly effective drugs precision therapy. On clinical examples, the difference between difficult to treat and severe bronchial asthma is discussed. The stages of clinical trials of the preparation of monoclonal antibodies against interleukin 5 Mepolizumab are analyzed in detail, the search for effective prognostic biological markers available in normal practice, allowing to select patients suitable for the treatment of patients with severe eosinophilic bronchial asthma. The effectiveness of the approach based on the allocation of two threshold values of the number of eosinophils in the peripheral blood is convincingly confirmed by the results indicating a significant reduction in the number of exacerbations, improved of lung function and an increase of the quality of life in patients, including with steroid-dependent bronchial asthma, obtained not only in randomized clinical studies, but also in studies in real clinical practice.

**Keywords:** severe bronchial asthma, eosinophils, anti-IL5 antibodies, mepolizumab

**For citation:** Fassakhov R.S. Successful management of severe bronchial asthma: the right choice of biologic therapy in properly selected patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):22-28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-22-28.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Прогресс в терапии бронхиальной астмы (БА), достигнутый в последние десятилетия и связанный прежде всего с внедрением в широкую практику ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и их комбинации с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), привел к существенному улучшению ситуации с контролем заболевания и качеством жизни у подавляющего большинства страдающих БА, однако причиняемый заболеванием ущерб, оцениваемый в затратах систем здравоохранения, остается достаточно высоким, достигая, по оценке ВОЗ, суммарно для США, Европы и Австралии 8 трл долл. в год<sup>1</sup>.

Связано это с тем, что за счет высоких расходов на медикаменты, частых обращений за неотложной помощью и госпитализаций, а также затрат на терапию осложнений, связанных с приемом системных ГКС, преобладающая доля связанного с БА ущерба приходится на тяжелую БА. В Великобритании расходы на одного пациента с тяжелой БА превышают аналогичные у больных со 2-м типом диабета, инсультом или хронической обструктивной болезнью легких [1]. По данным канадских исследователей, затраты на лечение больных с тяжелой БА составляют более 60% от всех затрат на БА [2], достигая 80% для США, Европы и Австралии<sup>2</sup>.

В связи со значимостью проблемы необходимо четко определить, что понимают под термином «тяжелая бронхиальная астма».

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Определение тяжести БА за последнее десятилетие значительно изменилось. В первых изданиях международных согласительных документов по диагностике и терапии БА тяжесть течения оценивали по совокупности клинических проявлений – частота дневных и ночных симптомов, потребность в использовании средств неотложной помощи (прежде всего короткодействующих бета-2-агонистов) и показатели проходимости бронхов до начала лечения<sup>3,4</sup>.

В последующих пересмотрах этих руководств у пациентов, получающих противоастматическую терапию, степень тяжести предложили определять исходя из уровня (ступени) терапии, необходимой для достижения и поддержания контролируемого течения БА. Здесь тяжелую БА определяли как такое течение заболевания, при котором для поддержания контроля требуется терапия 4 или 5 ступени, включающая применение высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА или даже системных ГКС<sup>5</sup> [3].

Однако часть пациентов не достигала контроля и на этой терапии, что привело к появлению таких терминов, как «резистентная/рефрактерная к терапии», «трудная» астма.

Совместная группа Европейского респираторного общества и Американского торакального общества определила ее как БА, которая требует терапии, соответственно, 4–5 ступени по GINA (Global Initiative for Asthma), а именно средние или высокие дозы ИГКС плюс ДДБА (или антагонисты ЛТ или Тф) в течение предыдущего года, или приема системных ГКС на протяжении не менее 50% времени в течение предыдущего года для того, чтобы не перейти в неконтролируемую (или которая остается неконтролируемой несмотря на такую терапию) [4].

Однако причинами такого тяжелого течения заболевания могут быть, наряду с исходно тяжелым течением, такие факторы, как неполная приверженность к лечению, некорректная техника ингаляции, а также ряд сопутствующих заболеваний.

Последние уточнения в понимание тяжелой БА внесены в специальном издании GINA в 2019 г.<sup>6</sup> [9].

Здесь указывается, что понимание трудной для терапии и тяжелой БА начинается с определения неконтролируемой БА, которая включает в себя один или оба признака:

- Плохой контроль симптомов (частые симптомы и/или использование препаратов скорой помощи, вызванное БА ограничение активности, ночные пробуждения из-за БА).
- Частые обострения ( $\geq 2$  в год), требующие назначения системных ГКС, или тяжелые обострения ( $\geq 1$  в год), требующие госпитализации.

Сегодня выделяют трудно поддающуюся терапии БА (Difficult-to-treat asthma), которая не контролируется несмотря на терапию 4–5 ступени (средние или высокие дозы ИГКС со вторым контролирующим препаратом, постоянный прием системных ГКС) либо требует такой терапии для хорошего контроля симптомов и снижения риска.

В большинстве случаев такое течение БА может быть связано с корригируемыми причинами, такими как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение, сопутствующие заболевания, или с ошибочным диагнозом.

Истинно тяжелая БА (severe BA) – это та часть больных с трудно поддающейся терапии БА, которая не контролируется несмотря на приверженность к максимально оптимизированной терапии БА и корригированную сопутствующую патологию, а при попытках снизить высокие дозы получаемых препаратов течение БА ухудшается.

Таким образом, *БА не может считаться тяжелой, если состояние больного существенно улучшается после коррекции техники ингаляции и приверженности*. Исходя из этого, понятно, что тяжелая БА – это ретроспективный диагноз.

О соотношении количества больных с **трудной и тяжелой** БА дают представление данные, представленные

<sup>1</sup> Bronchial asthma: World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/media/centre/factsheets/fs206/en>. Accessed 31 May 2018.

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997. Available at: <https://catalog.hathitrust.org/Record/003479338>.

<sup>4</sup> Global Initiative for Asthma. Asthma Management and Prevention. NIH Publication 95-3659A. Bethesda, National Institutes of Health, 1995. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/1995-GINA.pdf>.

<sup>5</sup> Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final\\_V2.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf).

<sup>6</sup> Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma. Available at: <https://ginasthma.org/severeasthma/>.

голландскими исследователями, согласно которым терапию, соответствующую 4–5 ступени GINA, получают 24% больных БА. 17,3% всех больных БА относятся к трудно поддающейся терапии БА (плохой контроль, несмотря на терапию 4–5 ступени), и лишь 3,7% среди всех больных БА страдают истинно тяжелой БА (плохой контроль на 4–5 ступени терапии, несмотря на хорошую приверженность и корректную технику ингаляции) [5].

*Клинический случай 1.* Больная М., 26 лет, поступила в отделение реанимации с диагнозом: Бронхиальная астма, тяжелое неконтролируемое течение, тяжелое обострение. Астматический статус, декомпенсированная стадия. ОДН2.

При поступлении: выраженная одышка (ЧДД 36 в 1 мин), ЧСС 126 уд/мин. При аускультации: ослабленное дыхание, рассеянные сухие хрипы, в нижних отделах с обеих сторон – участки «немного легкого». Не может выговорить фразу, отвечает на вопросы, прерываясь после каждого слова.

Обострение в течение последней недели, когда усилилась одышка, участились ночные приступы – в последние 2 ночи практически не спала, не могла лежать, находилась в полусидячем положении.

Больна около 10 лет, получает базисную терапию, последние рекомендации – симбикорт по 2 вдоха 2 раза в день и по потребности. Несмотря на терапию, отмечает регулярные обострения, 2–3 раза в месяц вызывает скорую помощь, которая вводит системные ГКС (преднизолон 60 мг внутривенно), от госпитализации отказывается. 3–4 раза в год во время обострений получает преднизолон per os в дозе 20 мг/сут (вес больной 48 кг) в течение 4–7 дней с последующим снижением дозы до полной отмены. Год назад с обострением также была госпитализирована в реанимационное отделение. Обследование: при поступлении SaO<sub>2</sub> 92%. Общий анализ крови: Лц 4000, Эф 6% (320 в 1 мкл).

Назначена неотложная терапия: кислород через носовую канюлю, беродуал через небулайзер, метилпреднизолон 24 мг/сут внутривенно на физиологическом растворе. Через час после поступления: одышка уменьшилась, ЧДД 24/мин, пульс 104 уд/мин, ПСВ 56%б SaO<sub>2</sub> 95%. Через 12 часов: ЧДД 24 в минуту, ЧСС 96 уд/мин, ПСВ 70%, SaO<sub>2</sub> 96%.

При детальном сборе анамнеза и анализе амбулаторной карты оказалось, что в течение года после предыдущей госпитализации при назначении ежедневного приема будесонида/формотерола 160/4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день и по потребности больная обращалась за выпиской препарата всего 6 раз: таким образом, при 120 дозах препарата в упаковке комплаенс составил всего 50% (720 доз в год, 2 дозы в день вместо 4 предписанных).

Больная была выписана из стационара через 7 дней с назначениями: преднизолон 20 мг в день, через 5 дней дозу начали снижать по 1 таблетке в день до 3 таблеток, затем по 0,5 таблетки в день до полной отмены; флутиказона фуоат/вилантерол 184/22 мкг 1 в день. Пациентке детально объяснили, что тяжесть течения БА в ее случае связана с невыполнением назначений.

Через месяц после выписки: состояние удовлетворительное. Приступы одышки не более 1–2 раз в неделю, купирует приемом КДБА, ночных приступов нет последние 2 недели. Продолжает получать флутиказона фуоат/вилантерол в предписанной дозе. Показатель астма-контроль (АСТ) 22. ОФВ1 84.

В данном случае речь идет не о тяжелой, а о трудной для терапии БА, тяжелое течение которой было связано с низкой приверженностью пациентки. После коррекции комплаенса контроль БА значительно улучшился.

До последнего времени при неэффективности терапии 5 ступени: высокие дозы ИГКС в сочетании с ДДБА + дополнительная терапия (тиотропий, теофиллин) – единственной альтернативой для поддержания контроля БА являлись системные ГКС. Однако их применение на постоянной основе связано с целым рядом тяжелых побочных эффектов, влияние которых на качество жизни больных зачастую превышает связанное с БА, а затраты на их терапию превышают ущерб от основного заболевания.

В связи с этим усилия исследователей были направлены на поиск новых подходов в терапии больных с тяжелой астмой. Прорыв в этом направлении был достигнут после получения новых данных о патогенезе воспаления дыхательных путей (ДП) при БА, и прежде всего роли, играемой при этом эозинофильными лейкоцитами (Эф).

Первые данные о взаимосвязи между эозинофильным воспалением и БА были получены при исследованиях аутопсийного материала больных, умерших от БА, где обнаруживали выраженное эозинофильное воспаление бронхов с признаками дегрануляции – Эф-кристаллы Шарко – Лейдена в закупоривающей бронхи мокроте [6].

Появление гибких эндоскопов значительно расширило возможности прижизненной биопсии. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что в слизистой и бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных БА содержатся цитотоксические ферменты Эф [7]. Позднее были получены данные о повышенной экспрессии в слизистой бронхов при БА как РНК интерлейкина IL-5 [8], так и самого IL-5 [9].

Была продемонстрирована также и клиническая корреляция между показателями контроля астмы и эозинофильным воспалением в крови и БАЛ [10–12].

Laytinen L. с соавтор. обнаружили [13], что значительное повышение количества Эф в слизистой бронхов у больных БА ассоциируется с повышением гиперреактивности (ГР) бронхов, а также ухудшением клинической симптоматики, а прием ИГКС в течение 16 недель выраженно улучшал клинические симптомы и уменьшал выраженность ГР, которая ассоциировалась со снижением количества Эф. Клиническое улучшение в случае системного применения ГКС при обострении БА также ассоциировалось со снижением количества Эф в крови [18] и мокроте [14].

Как было отмечено Frigas E. с соавт. еще в 1991 г., «при БА управляемый Т-клетками эозинофильный бронхит является первичным звеном, а бронхоспазм и гиперреактивность вторичны по отношению к нему» [15].

Сегодня не вызывает сомнения то, что Эф являются ключевой эффекторной клеткой, определяющей выраженность воспаления ДП и связанные с ним клинические симптомы БА. Управляя этим процессом при atopическом фенотипе заболевания Th2-лимфоциты [16], а при неаллергической эозинофильной БА – клетки врожденного иммунитета 2-го типа (ILC2) [17], а основным цитокином, с помощью которого они «дирижируют» этим процессом, является интерлейкин 5.

Именно этот гликопротеин обладает наиболее многогранными эффектами Эф [18–20]:

- принимает участие в терминальной дифференцировке Эф, в том числе при их активации непосредственно в воспаленных тканях;
- способствует хемотаксису Эф в очаг аллергического или неаллергического воспаления;
- участвует в процессах активации и высвобождения катионных белков Эф, оказывающих повреждающее действие на легочную ткань, а также угнетает процессы апоптоза Эф, что приводит к увеличению выживаемости Эф в тканях, способствуя персистенции воспаления.

Все это сделало ИЛ5 наиболее перспективной мишенью для поиска новых средств противовоспалительной терапии БА.

### АНТИ-ИЛ5-ТЕРАПИЯ. МЕПОЛИЗУМАБ

Поиск препаратов моноклональных антител (МАТ), блокирующих эффекты ИЛ5, велся по двум основным направлениям: МАТ к собственно ИЛ5 и МАТ к рецептору ИЛ5 на Эф. Был получен целый ряд активных препаратов МАТ по обоим направлениям, но дошли до клинического применения и на сегодня зарегистрированы в РФ и представлены на отечественном рынке меполизумаб (Нукала) и реслизумаб, относящиеся к первой группе, и бенрализумаб – ко второй.

Меполизумаб (МЗБ) – это полностью гуманизированное мышинное антитело IgG1 к IL-5, которое нейтрализует цитокин и предотвращает его связывание с  $\alpha$ -субъединицей рецептора для IL-5.

В доклинических стадиях исследований двукратное введение МЗБ сенсibilизированным обезьянам приводило к выраженному и продолжительному (74 дня) снижению количества Эф в крови после ингаляционной провокации аллергеном [21].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЗБ ПРИ БА

Результаты первых исследований МЗБ, проведенные среди больных с легкой и среднетяжелой БА, не оправдали ожиданий исследователей [22, 23], но послужили фундаментом для более тщательного отбора пациентов, основанного на фенотип-ориентированном подходе, и в качестве целевой категории были выделены пациенты с эозинофильным фенотипом тяжелой БА (ЭТБА).

Исследования с использованием МЕПО, проведенные изначально на небольшом количестве больных ЭТБА, продемонстрировали, что препарат эффективно снижал

количество обострений БА на фоне снижения содержания Эф в крови и мокроте [24, 25]. Кроме клинического эффекта, было показано, что улучшение качества жизни больных БА в процессе 50-недельной терапии МЕПО сопровождалось значительным уменьшением толщины стенки дыхательных путей и общей площади поверхности ДП, измеренной с помощью компьютерной томографии (КТ) [25].

В многоцентровом исследовании DREAM (Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab) с включением 621 больного в возрасте 12–74 лет с ТЭБА (81 центр в 13 странах) было показано, что среди трех использованных доз (75, 250 и 750 мг внутривенно один раз в 4 недели в течение 52 недель) лучший результат доза/ответ в отношении уменьшения количества Эф в крови и мокроте и снижения количества обострений за год был получен для дозы 75 мг [26].

В исследовании MENSA (MEpolizumab as adjuNctive therapy in patients with Severe Asthma) приняло участие 29 576 больных ТЭБА старше 12 лет, рандомизированных в сопоставимые группы для получения 75 мг меполизумаба внутривенно (в/в) или 100 мг подкожно (п/к). [27]. Результаты исследования показали, что и внутривенное, и подкожное введение МЗБ существенно снижало количество обострений БА (на 47% в группе с в/в, и 53% – в группе с п/к введением) и обращений за неотложной помощью (32% в в/в группе и 61% при п/к применении), а также значимо повышало качество жизни по сравнению с плацебо. Снижение уровня эозинофилов отмечалось начиная с 4-й недели, с максимальным снижением на 12-й неделе терапии.

Среди больных тяжелой БА особую группу представляют пациенты, вынужденные для поддержания относительно удовлетворительного контроля заболевания на постоянной основе принимать системные ГКС (сГКС). Это приводит к развитию многообразных побочных эффектов, проявления которых зачастую серьезно влияют на состояние больных, в связи с чем снижение потребности в приеме сГКС больными БА, а в идеале их полная отмена являются актуальной проблемой [28].

В исследование SIRIUS (Steroid Reduction with mepolizUmab Study) было включено 135 пациентов в возрасте 16–74 лет с ТЭБА, которым требовалась ежедневная терапия сГКС в качестве поддерживающего лечения в течение не менее 6 месяцев [29]. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших 100 мг МЕПО п/к один раз в 4 недели, удалось снизить дозу системных ГКС на 50% по сравнению с получавшими плацебо ( $p < 0,007$ ), и при этом снизилось количество обострений и улучшился контроль БА, оцениваемый по опроснику ACQ-5.

Доказательства долгосрочной эффективности и безопасности МЕПО были показаны в открытом расширенном исследовании фазы IIIb COSMOS, в котором больным, ранее завершившим участие в исследованиях MENSA или SIRIUS, в течение 52 недель продолжили введение 100 мг МЕПО п/к один раз в 4 недели. [30]. Продолжение приема МЕПО сопровождалось сохраняющимся улучшением

течения БА, включая снижение количества обострений, уменьшением дозы СКС с хорошей переносимостью препарата. В другое исследование открытой фазы COLUMBIA были включены больные, участвовавшие в исследовании DREAM. Была продемонстрирована долгосрочная эффективность МЕПО с последовательным сокращением числа обострений и устойчивым улучшением контроля над астмой, причем у 33% пациентов БА не обострялась в течение длительного (до 4,5 лет) периода наблюдения. В течение периода исследования наблюдался устойчивый фармакодинамический эффект, при этом снижение эозинофилов в крови было постоянным и сохранялось на низком уровне в течение всего длительного лечения меполизумабом [31].

Первым клиническим исследованием, предназначенным прежде всего для оценки влияния МЕПО на качество жизни, связанное со здоровьем, явилось исследование MUSCA (Mepolizumab adjuvative therapy in subjects with Severe eosinophilic Asthma), в которое был включен 551 пациент с тяжелой эозинофильной БА, получавший п/к 100 мг меполизумаба каждые 4 недели в течение 24 недель или плацебо [35]. Результаты исследования продемонстрировали, что:

- показатель связанного со здоровьем качества жизни, оцениваемый по опроснику Святого Георгия (SGRQ), улучшился к концу исследования на 7,7 единицы по отношению к исходному в сравнении с плацебо ( $p = 0,001$ ), что почти вдвое превышает клинически значимую разницу ( $\geq 4,0$  единицы);
- ОФВ1 к концу 24-й недели исследования клинически и статистически значимо возрос (на 120 мл по сравнению с плацебо) ( $p = 0,001$ );
- улучшение показателей качества жизни и проходимости бронхов начиналось уже на 4-й неделе исследования;
- значительно (на 0,40 единицы по ACQ-5,  $p < 0,001$ ) увеличился показатель контроля БА, что отражает снижение на 58% по сравнению с группой плацебо общего количества обострений БА, а также на 68% – требующих обращения за неотложной помощью или госпитализации.

В рекомендациях GINA по трудной и тяжелой БА детально расписан алгоритм выбора биологических препаратов, однако опыт применения первого биологического препарата в терапии БА – МАТ против IgE (Омализумаб) – свидетельствует о том, что если у значимой доли пациентов с atopической БА и высоким уровнем IgE (так называемых респондеров) удастся достичь удовлетворительного терапевтического эффекта, то, к сожалению, остается часть больных, которые на лечение не реагируют [28, 31].

Прогнозирование целевой когорты подходящих для лечения МЕПО больных ТЭБА являлось одной из задач исследования DREAM [26], в котором для выявления фенотипа респондера оценивали четыре различных биомаркера. Анализ показал, что прогностическими свойствами обладал показатель исходного количества Эф в крови в сочетании с частотой предшествующих тяжелых обострений, измеренный как величина относительного снижения обострений по сравнению с плацебо. Такой

биомаркер, как количество Эф в мокроте, исследовался лишь у 94 больных (15% в когорте исследования) и не мог быть включен в модель. Другим аргументом против использования этого показателя является его недоступность для использования в рутинной клинической практике.

При последующем ретроспективном анализе исследований DREAM и MENSA было показано, что пороговым исходным количеством Эф в крови, прогнозирующим значимый ответ на лечение, является 150 кл/мкл [35]. Однако этот нижний порог был продемонстрирован в тщательно отобранной и охарактеризованной популяции. В условиях более гетерогенной группы больных, с которыми приходится иметь дело в условиях реальной клинической практики, он теряет свою статистическую значимость. Поэтому в настоящее время для выявления потенциальных респондеров ответа на терапию меполизумабом рекомендовано использовать два пороговых значения: 1) более высокий уровень эозинофилов в крови ( $>300$  клеток/мкл), хотя бы в одном анализе в течение года; 2) более низкий порог ( $>150$  клеток/мкл) в когортах с ранее хорошо охарактеризованной эозинофильной астмой или, как в исследовании SIRIUS, для страдающих БА больных, получавших СКС на постоянной основе, у которых в связи с этим ожидается снижение количества Эф в крови.

По опубликованным данным, на 2017 г. в США соответствовали критериям назначения меполизумаба 20% среди больных тяжелой эозинофильной БА [36]. Результаты, представленные в 2019 г., указывают, что меполизумаб может быть назначен 48% взрослым больным, страдающим тяжелой БА с детства, и 60% – с ТЭБА, стартовавшей во взрослом возрасте [37].

Таким образом, проведенные многоцентровые рандомизированные клинические исследования (МРКИ) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность применения МЗБ у больных с ТЭБА, в том числе регулярно получающих СКС.

Однако у МРКИ есть определенные недостатки: они проводятся в искусственных, жестко контролируемых условиях, со строгими критериями включения и исключения (в том числе сопутствующие заболевания, курение), вследствие чего из общей категории пациентов с респираторными обструктивными заболеваниями в РКИ не попадает примерно 95% больных БА и 90% пациентов с ХОБЛ [38, 39]. Исследования в реальной клинической практике могут быть более показательными.

Несмотря на то что меполизумаб был зарегистрирован и разрешен к применению в США и Европе, включая РФ, совсем недавно, уже опубликованы первые результаты исследований по применению МЗБ в реальной клинической практике, два из которых были проведены в Италии. В первом, проведенном в одном центре, у 14 больных ТЭБФ прием МЕПО привел к значительному улучшению контроля: АСТ при исходном  $13,64 \pm 3,00$  уже к 4-й неделе лечения составил  $18,86 \pm 3,15$  ( $p < 0,0001$ ) и  $20,07 \pm 1,94$  ( $p < 0,0001$ ) через 24 недели терапии. Эти изменения были связаны с достоверным снижением

числа обострений ( $3,64 \pm 1,86$  до  $1,0 \pm 0,78$  через полгода лечения;  $p < 0,001$ ) и улучшением проходимости бронхов (ОФВ1 увеличился с  $1\,389 \pm 454,3$  мл исходно до  $1\,711 \pm 482,3$  мл уже к 4-й неделе приема МЕПО). У стероид-зависимых больных средняя суточная доза приема СГКС снизилась с  $24,11 \pm 10,36$  мг/день до  $1,78 \pm 3,82$  мг/сут. Улучшение контроля БА проходило на фоне резкого падения количества Эф в крови:  $647,1 \pm 274,7$  клеток/мкл исходно,  $147,8 \pm 66,5$  клеток/мкл и  $98,6 \pm 40,3$  клеток/мкл – на 24-й неделе лечения ( $p < 0,0001$ ) [40].

Многоцентровой ретроспективный анализ, проведенный в 11 итальянских клиниках и включивший 138 больных, получавших МЕПО в течение не менее 12 месяцев, продемонстрировал снижение количества обострений с 3,8 в год до 0,7 (-81%;  $p < 0,0001$ ), средняя суточная доза СГКС у стероид-зависимых больных была снижена с  $10,1 \pm 9,4$  мг до  $2,0 \pm 4,2$  мг/день ( $p < 0,0001$ ), на фоне падения уровня Эф с  $822 \pm 491$ /мкл в начале исследования до  $117 \pm 96$ /мкл ( $p < 0,0001$ ) после 12 месяцев терапии [41]. Испанские исследователи оценили эффективность МЗБ у 25 больных, 15 из которых на регулярной основе получали СГС [42]. Снижение частоты обострений выявлено у 19 (82,6%) больных, 11 из которых не перенесли ни одного обострения за период лечения. 9 пациентов (60%), получавших СКС, уменьшили среднюю дозу, а 4 (26,7%) пациента полностью отказались от приема СКС.

Таким образом, и в условиях реальной клинической практики меполизумаб подтвердил высокий профиль эффективности и безопасности, показанный в МРКИ.

*Клинический случай 2. Собственное наблюдение.* Больная М., 47 лет, страдает БА с 16 лет. С 20 лет получает ингаляционные ИГКС, с 2005 года на постоянной основе получает ИГКС с длительно действующим бета-2 агони-

стом (салметерол/флутиказон в дозе 125/25 мкг) по 2 вдоха 2 раза в сутки. Комплаенс по предписанным препаратам составляет более 90%. Несмотря на это, за предшествующий включению в исследование год перенесла 4 обострения, потребовавших назначения системных ГКС (преднизолон 30–40 мг per os), и дважды госпитализировалась с обострениями заболевания. Результаты обследования на момент начала терапии меполизумабом (75 мг внутривенно 1 раз в 4 недели в течение 1 года, затем 100 мг п/к один раз в 4 недели, 12 месяцев<sup>7</sup>): ОФВ1 стабильно ниже 68%. АСQ 1,7. Количество Эф в периферической крови 8%, абсолютное содержание – 360 в 1 мкл.

Прием меполизумаба привел к значительному улучшению течения БА: за весь период наблюдения (2 года) у больной развилось лишь 1 связанное с тяжелой ОРВИ обострение, потребовавшее назначения системных ГКС. ОФВ1 через 2 месяца составил 78% от должного, достигнув 82% через 1 год и сохраняясь на этом уровне в течение последующей терапии, что привело к улучшению показателя контроля БА (АСQ через 8 недель – 1,0, к концу первого года – 0,7).

Таким образом, результаты как рандомизированных клинических исследований, так и исследований в реальной клинической практике продемонстрировали высокую эффективность и безопасность меполизумаба в лечении тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы. При условии тщательного подбора больных его применение способно существенно улучшить качество жизни больных с этой сложной патологией.



Поступила / Received 15.09.2019  
Отрецензирована / Review 05.10.2019  
Принята в печать / Accepted 01.11.2019

<sup>7</sup> Больная получала меполизумаб в рамках РКИ.

## Список литературы / References

- O'Neill S., Sweeney J., Patterson C.C., Menzies-Gow A., Niven R., Mansur A.H., Bucknall C., Chaudhuri R., Thomson N.C., Brightling C.E., O'Neill C., Heaney L.G.; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015;70(4):376-378. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204114.
- Sadatsafavi M., Lynd L., Marra C., Carleton B., Tan W.C., Sullivan S., Fitzgerald J.M. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17(2):74-80. doi: 10.1155/2010/361071.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S94–S138. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.043.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M., Zwierman A.H., Bouvy M.L., Bel E.H. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896–902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Houston J.C., De Navasquez S., Trounce J.R. A clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus. *Thorax*. 1953;8(3):207–213. doi: 10.1136/thx.8.3.207.
- Frigas E., Loegering D.A., Solley G.O., Farrow G.M., Gleich G.J. Elevated levels of the eosinophil granule major basic protein in the sputum of patients with bronchial asthma. *Mayo Clin Proc*. 1981;56(6):345–353.
- Hamid Q., Azzawi M., Ying S., Moqbel R., Wardlaw A.J., Corrigan C.J., et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest*. 1991;87(5):1541–1546. doi: 10.1172/JCI115166.
- Walker C., Bode E., Boer L., Hansel T.T., Blaser K., Virchow J.C.J. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):109–115. doi: 10.1164/ajrccm/146.1.109.
- Wardlaw A.J., Dunnette S., Gleich G.J., Collins J.V., Kay A.B. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(1):62–69. doi: 10.1164/ajrccm/137.1.62.
- Bousquet J., Chané P., Lacoste J.Y., Barnéon G., Ghavanian N., Enander I., et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990;323(15):1033–1039. doi: 10.1056/NEJM199010113231505.
- Laitinen L.A., Laitinen A., Heino M., Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):423–427. doi: 10.1164/ajrccm/143.2.423.
- Gibson P.G., Dolovich J., Girgis-Gabardo A., Morris M.M., Anderson M., Hargreave F.E., Denburg J.A. The inflammatory response in asthma exacerbation: changes in circulating eosinophils, basophils and their progenitors. *Clin Exp Allergy*. 1990;20(6):661–668. doi: 10.1111/j.1365-2222.1990.tb02705.x.
- Pizzichini M.M., Pizzichini E., Clelland L., Efthimiadis A., Mahony J., Dolovich J., Hargreave F.E. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1501–1508. doi: 10.1164/ajrccm.155.5.9154849.

15. Frigas E., Motojima S., Gleich G.J. The eosinophilic injury to the mucosa of the airways in the pathogenesis of bronchial asthma. *Eur Respir J. Suppl.* 1991;13:123s-135.
16. Schatz M., Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):645-648. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004.
17. Nussbaum J.C., Van Dyken S.J., von Moltke J., Cheng L.E., Mohapatra A., Molofsky A.B., Thornton E.E., Krummel M.F., Chawla A., Liang H.E., Locksley R.M. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature.* 2013;502(7470):245-248. doi: 10.1038/nature12526.
18. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16(1):45-56. doi: 10.1038/ni.3049.
19. Pelaia G., Vatrella A., Busceti M.T., Gallelli L., Calabrese C., Terracciano R., Maselli R. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:879783. doi: 10.1155/2015/879783.
20. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013;19(8):977-979. doi: 10.1038/nm.3300.
21. Hart T.K., Cook R.M., Zia-Amirhosseini P., Minthorn E., Sellers T.S., Maleeff B.E., et al. Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):250-257. doi: 10.1067/mai.2001.116576.
22. Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):199-204. doi: 10.1164/rccm.200208-7890C.
23. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I., et al; International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062-1071. doi: 10.1164/rccm.200701-0850C.
24. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E., Hargreave F.E., O'Byrne P.M. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360(10):985-993. doi: 10.1056/NEJMoa0805435.
25. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
26. Pavord I.D., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N., Ortega H., Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
27. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290.
28. Фассахов Р.С., Решетникова И.Д. Стероидо-зависимая бронхиальная астма: рекомендации по ведению пациентов и снижению дозы системных глюкокортикостероидов. *Пульмонология.* 2010;(6):98-103. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23202704>. Fassakhov R.S., Reshetnikova I.D. Steroid-dependent bronchial asthma: recommendations for managing patients and decreasing the dose of systemic glucocorticosteroids. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology.* 2010;(6):98-103. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23202704>.
29. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J., Prazma C.M., Keene O.N., Yancey S.W., Ortega H.G., Pavord I.D. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189-1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
30. Lugogo N., Domingo C., Chanez P., Leigh R., Gilson M.J., Price R.G., Yancey S.W., Ortega H.G. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multicenter, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther.* 2016;38(9):2058-2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
31. Ortega H.G., Albers F.C., Bradford E.S., Gilson M.J., Price R.G., Yancey S.W., Leigh R., Khatri S. Long-term Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: The COLUMBA Study. Presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA; May 18-23, 2018 Poster No. P892 (A1367).
32. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C., Bratton D.J., Wang-Jairaj J., Nelsen L.M., Trevor J.L., Magnan A., Ten Brinck A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):390-400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
33. Bousquet J., Rabe K., Humbert M., Chung K.F., Berger W., Fox H., Ayre G., Chen H., Thomas K., Blogg M., Holgate S. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007;101(7):1483-1492. doi: 10.1016/j.rmed.2007.01.011.
34. Holgate S.T. How to evaluate a patient's response to anti-IgE. *European Respiratory Review.* 2007;(16):78-84. doi: 10.1183/09059180.00010404.
35. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B., Gunsoy N.B., Keene O.N., Bleecker E.R., Brightling C.E., Pavord I.D. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):549-556. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
36. Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B., Shin J.Y., Nelsen L.M., Bradford E.S., Cockle S.M., Suruki R.Y. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma.* 2018;55(2):152-160. doi: 10.1080/02770903.2017.1322611.
37. Comberiati P., McCormack K., Malka-Rais J., Spahn J.D. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2689-2696.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.053.
38. Herland K., Akselsen J.P., Skjongsberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger real life population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med.* 2005;99(1):11-19. doi: 10.1016/j.rmed.2004.03.026.
39. Price D., Brusselle G., Roche N., Freeman D., Chisholm A. Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe (Sheff).* 2015;11(1):26-38. doi: 10.1183/20734735.015414.
40. Pelaia C., Busceti M.T., Solinas S., Terracciano R., Pelaia G. Real-life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: Results of a single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;53:1-5. doi: 10.1016/j.pupt.2018.09.006.
41. Bagnasco D., Caminati M., Menzella F., Milanese M., Rolla G., Lombardi C., et al. One year of mepolizumab. Efficacy and safety in real-life in Italy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101836. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101836.
42. Montero-Pérez O., Contreras-Rey M.B., Sánchez-Gómez E. Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice. *Drugs Context.* 2019;8:212584. doi: 10.7573/dic.212584.

### Информация об авторе:

**Фассахов Рустэм Салахович**, д.м.н., профессор, Институт фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru)

### Information about the author:

**Rustem S. Fassakhov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Institute of Fundamental Medicine and Biology of Federal State Autonomous Educational «Kazan (Volga region) Federal University»; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru)

## Легкая бронхиальная астма: современная концепция лечения

**А.В. Емельянов**<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-8574-6869, e-mail: aleksandr.emelyanov@szgmu.ru

**Е.В. Лешенкова**, ORCID: 0000-0003-4616-3166, e-mail: leshenkova@mail.ru

**Г.Р. Сергеева**, ORCID: 0000-0003-1544-4336, e-mail: sergeevagr@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

### Резюме

Легкая бронхиальная астма (БА) встречается у 50–75% пациентов с этим заболеванием. Она характеризуется клиническими симптомами, контроль которых осуществляется при использовании низких доз ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) или антилейкотриеновых препаратов. Легкая БА снижает качество жизни больных, сопровождается развитием тяжелых, в ряде случаев смертельных, обострений, и характеризуется значительной стоимостью лечения. Одна из основных проблем ведения пациентов с этим заболеванием заключается в их низкой приверженности лечению ИГКС и чрезмерном использовании  $\beta_2$ -адреномиметиков короткого действия. В нескольких клинических исследованиях показано, что использование комбинации будесонид/формотерол (Симбикорт® Турбухалер®) в режиме «по потребности» снижает частоту тяжелых обострений легкой БА так же, как низкие дозы будесонида, и характеризуется меньшей кумулятивной дозой этого глюкокортикоида.

Полученные результаты явились основанием для создания новой концепции лечения, отдающей предпочтение комбинации ИГКС/формотерол «по требованию» при легкой БА как в качестве поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов болезни.

**Ключевые слова:** легкая бронхиальная астма, будесонид, формотерол, интермиттирующий прием

**Для цитирования:** Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Сергеева Г.Р. Легкая бронхиальная астма: современная концепция лечения. *Медицинский совет*. 2019;(15):29-36. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-29-36.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Mild bronchial asthma: a modern treatment concept

**Aleksandr V. Emel'yanov**<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-8574-6869, e-mail: aleksandr.emelyanov@szgmu.ru

**Evgeniya V. Leshenkova**, ORCID: 0000-0003-4616-3166, e-mail: leshenkova@mail.ru

**Galina R. Sergeeva**, ORCID: 0000-0003-1544-4336, e-mail: sergeevagr@mail.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

### Abstract

Mild bronchial asthma (BA) occurs in 50–75% of patients with this disease. It is characterized by clinical symptoms that are controlled by low doses of inhaled glucocorticoids (IGCS) or anti-leukotriene drugs. Mild BA reduces the quality of life of patients, is accompanied by the development of severe, in some cases fatal exacerbations, and is characterized by a significant cost of treatment. One of the main problems in the management of patients with this disease is their low adherence to IGCS treatment and the excessive use of short-acting 2-adrenomimetic agents. Several clinical studies have shown that the use of a combination of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) in an «as needed» mode reduces the incidence of severe exacerbations of mild BA as well as low doses of budesonide, and is characterized by a lower cumulative dose of this glucocorticoid.

The results obtained were the basis for the creation of a new treatment concept, which gives preference to the combination of IGCS / formoterol «as needed» in mild BA as a supporting therapy, and for the management of symptoms of the disease.

**Keywords:** mild bronchial asthma, budesonide, formoterol, intermittent administration

**For citation:** Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Sergeeva G.R. Mild bronchial asthma: a modern treatment concept. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):29-36. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-29-36.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это распространенное и потенциально жизнеугрожающее хроническое заболевание дыхательных путей, которым, по последним сведениям, страдают более 330 млн людей в мире [1]. В Российской Федерации, по данным недавно проведенного эпидемиоло-

гического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [2]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, астма остается значимой проблемой как для пациентов, так и для здравоохранения в целом [3].

Легкой астмой страдает большая часть пациентов (50–75%) с этим заболеванием [4]. При этом среди боль-

- **Таблица 1.** Классификация впервые выявленной БА по степени тяжести [2]
- **Table 1.** Classification of first-time detected BA by severity [2]

Характеристики	Интермиттирующая БА	Легкая персистирующая БА	Персистирующая БА средней тяжести	Тяжелая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в неделю	Чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы; ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы; ограничение физической активности
Ночные симптомы	Не чаще 2 раз в месяц	Не чаще 2 раз в месяц	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю	Частые обострения
Обострения	Обострения короткие	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели	ОФВ1* или ПСФВ** $\geq 80\%$ должного	ОФВ1 или ПСФВ $\geq 80\%$ должного	ОФВ1 или ПСФВ 60–80% должного	ОФВ1 или ПСФВ $\leq 60\%$ должного
Разброс ПСФВ	Разброс ПСФВ или ОФВ1 $< 20\%$ должного	Разброс ПСФВ или ОФВ1 20–30% должного	Разброс ПСФВ или ОФВ1 $> 30\%$ должного	Разброс ПСФВ или ОФВ1 $> 30\%$ должного

\*ОФВ1 – объем форсированного выдоха в первую секунду, \*\*ПСФВ – пиковая скорость форсированного выдоха.

ных, регулярно обращающихся за амбулаторной медицинской помощью, на долю легкой БА приходится всего 17% [5].

Несмотря на то, что традиционно легкая астма рассматривается и врачами, и пациентами как «начальное», «легкое» проявление болезни, частота тяжелых обострений, которые требуют приема системных глюкокортикостероидов, госпитализаций, оценивается как 0,12–0,77 на пациента/в год, а тяжелые обострения, требующие неотложной помощи при легкой астме, составляют 30–40% всех обострений, потребовавших такой помощи при астме вообще [4]. Обращает на себя внимание то, что в структуре тяжелых обострений 53% – это пациенты, которые не получали ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС) [6]. Тяжелые обострения могут приводить к ухудшению течения заболевания, увеличивая тяжесть при долгосрочном наблюдении [7], вести к длительному снижению легочной функции [8] и смерти [9]. Кроме того, несмотря на «легкое» течение, у пациентов отмечается низкое качество жизни, приближающееся к качеству жизни больных с более тяжелыми формами, со значительным ухудшением при неконтролируемом течении болезни [7, 9].

В основе сохраняющихся клинических симптомов при легкой БА лежит персистирующее воспаление дыхательных путей, что подтверждается обнаружением в биоптатах легких и жидкости бронхоальвеолярного лаважа повышенного количества эозинофилов, лимфоцитов и тучных клеток [10]. Причем у больных легкой БА уровень воспаления в дыхательных путях далеко не всегда коррелирует с выраженностью симптомов. У 27% пациентов с легкой БА, не получавших ИГКС, имеет место персистирующее воспаление дыхательных путей, несмотря на хороший клинический контроль и оптимальную функцию легких [11].

Проблема астмы, в т. ч. легкой, неоднократно поднималась в международных исследованиях, связанных с оценкой смертности [12–14]. В частности, в национальном отчете Великобритании (NRAD, 2014 г.) указывается,

что 9% смертей пациентов пришлось именно на БА легкого течения [15].

Понимание того, что недооценка риска легкой астмы может быть фатальной для пациента и ведет к использованию значительных ресурсов здравоохранения, обусловило существенные изменения в подходах к долгосрочному лечению таких пациентов в последние годы.

## ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ И КОНТРОЛЬ БА

Тяжесть астмы ранее определялась на основании выраженности клинических симптомов и показателей функции легких до начала терапии (GINA 1995). Этот же подход был использован для классификации по степени тяжести впервые выявленной БА в национальных клинических рекомендациях (табл. 1).

Вместе с тем такое деление не учитывает особенности течения заболевания у пациентов, получающих лечение. Поэтому в последних версиях международных согласительных документов использована классификация тяжести астмы, основанная на объеме терапии, который позволяет добиться контролируемого течения болезни (табл. 2).

- **Таблица 2.** Классификация БА по степени тяжести у пациентов, уже получающих лечение [3]
- **Table 2.** Classification of BA by severity in patients already receiving treatment [3]

Степень тяжести	Определение (ступень терапии)
Легкая БА	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 1 и 2
БА средней степени тяжести	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3
Тяжелая БА	Астма, требующая терапии ступени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ступень 5)

Достоверно степень тяжести определяется после нескольких месяцев наблюдения за пациентом по достижению минимального эффективного уровня терапии для полного контроля заболевания и в течение жизни может меняться [3].

Понятие контролируемого течения включает в себя оценку дневных симптомов, ночных пробуждений из-за астмы, потребности в препаратах для купирования симптомов и наличие любого ограничения активности из-за астмы. В зависимости от выраженности этих показателей выделяют контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую астму. Полный контроль подразумевает наличие дневных симптомов и потребность в бронхолитиках короткого действия реже 2 раз в неделю, отсутствие пробуждений и отсутствие ограничения активности из-за астмы [2].

Важно понимать, что степень контроля напрямую не связана со степенью тяжести и именно при легкой астме достижение контроля иногда бывает наиболее сложной задачей.

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКОЙ БА

Основные цели ведения пациентов с БА – это достижение и поддержание хорошего контроля симптомов болезни в течение длительного времени, профилактика обострений, улучшение функционального состояния легких, а также минимизация побочных эффектов применяемых препаратов [3].

Несмотря на достигнутые в последнее время успехи по внедрению клинических рекомендаций в практическое здравоохранение, примерно половина больных, в т.ч. легкой астмой [16], не имеют контроля по критериям GINA (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*) [17, 18]. Обращает на себя внимание то, что большая часть пациентов (83,7%) при этом считает свое заболевание вполне контролируемым, хотя 55,5% из них имеют симптомы, снижающие их дневную активность, и 19,5% обращались за неотложной помощью в течение последнего года [17]. Среди российских больных БА, находящихся на 1–2-й ступени терапии по GINA, у 23% имела место неконтролируемая БА, а у 38% – частичный контроль над заболеванием [5].

Проведенные исследования [16, 17, 19] свидетельствуют о значительном расхождении в представлении о контроле болезни врача и пациента, что делает необходимым применение универсальных инструментов, позволяющих объективно оценивать уровень контроля. В настоящее время такими инструментами являются вопросники АСТ (Asthma Control Test) и АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire), позволяющие оценить состояние пациента в течение 4 нед. и предыдущей недели и провести коррекцию лечебных мероприятий при необходимости [20, 21].

Основными причинами утраты контроля при легкой астме являются низкая приверженность пациента терапии, неправильная техника ингаляции и недооценка или игнорирование факторов риска (например, контакт со значимым аллергеном).

Легкая астма подразумевает достижение контроля при применении препаратов 1 и 2 ступени (табл. 2). В предыдущих версиях (до 2019 г.) GINA первая ступень предусматривала возможность использования короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) «по требованию» в виде монотерапии. Это явилось одним из парадоксов в лечении БА, т.к. эти препараты не обладают противовоспалительным эффектом [22]. Более того, их регулярный прием, который используют некоторые пациенты, ассоциирован с прогрессированием воспаления дыхательных путей, повышенным риском обострений и летального исхода [20, 23, 24].

## ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

В настоящее время основными противовоспалительными препаратами, позволяющими длительно поддерживать стабильное течение персистирующей БА любой степени тяжести, являются ИГКС.

Эффективность ИГКС при легкой БА была доказана в нескольких международных многоцентровых исследованиях [25–27], в которых приняли участие более 8000 пациентов. Показано, что постоянный прием низких доз ИГКС ассоциирован со снижением риска обострений, улучшением контроля астмы по сравнению с плацебо, а добавление к терапии длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) оказывает дополнительное действие, увеличивая время до первого тяжелого обострения и улучшая контроль [27]. Post-hoc анализ исследования START показал, что низкие дозы ИГКС снижали риск тяжелых обострений даже у пациентов с симптомами менее 1 раза в неделю [25].

Однако, несмотря на убедительность данных об эффективности постоянного приема ИГКС при легкой астме, в реальной клинической практике степень приверженности такой терапии у больных остается низкой [28, 29]. Пациенты используют монотерапию КДБА для контроля симптомов [30, 31], при этом около 70% предпочитают принимать меньший объем терапии при улучшении состояния и увеличивают ее при ухудшении симптомов [19].

Основные причины, вызывающие отказ пациентов от приема ИГКС, – это боязнь их побочных эффектов [32] и замедленное начало действия.

Возможным решением проблемы низкой приверженности терапии ИГКС служит назначение «по потребности» их комбинации с бронхолитиком быстрого действия. Эффективность и безопасность интермиттирующего приема ИГКС при легкой БА явились предметом нескольких исследований. В одном из них было впервые показано, что применение комбинации беклометазон/альбутерол в режиме «по требованию» не менее эффективно, чем регулярный прием ИГКС [33].

В настоящее время опубликованы результаты двух масштабных многоцентровых клинических исследований по применению фиксированной комбинации будесонид/формотерол (БУД/ФОРМ) в режиме «по потребности» при легкой БА (SYGMA 1 и 2 - Symbicort Given as need in Mild Asthma), в которых принимали участие и российские центры [34, 35].

В исследовании SYGMA-1 больные были разделены на три группы. Первая в течение 52 нед. получала плацебо 2 р/сут и КДБА (тербуталин) «по требованию», вторая – плацебо 2 р/сут и БУД/ФОРМ «по потребности», третья – низкие дозы БУД 2 р/сут и тербуталин «по требованию». Установлено, что контроль БА был выше, а частота тяжелых обострений ниже в группе, получавшей в интермиттирующем режиме БУД/ФОРМ, чем тербуталин. Число тяжелых обострений БА у пациентов, принимавших БУД/ФОРМ «по потребности», было таким же, как у больных, регулярно использовавших БУД при более низкой (на 83%) кумулятивной дозе этого ИГКС в первой группе.

В исследовании SYGMA-2, аналогичном по критериям включения и продолжительности, пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: принимавшие плацебо 2 р/сут и БУД/ФОРМ «по потребности» и БУД 2 р/сут и тербуталин «по требованию». Полученные данные подтвердили, что использование комбинации БУД/ФОРМ «по потребности» не менее эффективно, чем регулярный прием БУД, предупреждает тяжелые обострения БА. Очевидно, что интермиттирующий прием БУД/ФОРМ кроме влияния на течение заболевания может уменьшить риск побочных эффектов ИГКС и снизить стоимость лечения.

Аналогичные результаты были подтверждены в открытом клиническом исследовании Novel START (Novel Symbicort Turbuhaler Asthma Reliever Therapy), приближенном к условиям реальной клинической практики в связи с расширенными критериями включения пациентов. В нем в течение 52 нед. оценивался прием КДБА (сальбутамол) «по требованию», низких доз ИГКС (БУД) 2 р/сут и ИГКС/ДДБА (БУД/ФОРМ, Симбикорт® Турбухалер®) в режиме «по потребности» в разных группах. В исследование были включены 675 пациентов с легкой астмой, в течение 3 мес. до включения в исследование применявших только ситуационно бронхолитики короткого действия и не госпитализировавшихся по поводу обострений астмы за последний год. Было показано, что в группе пациентов, принимавших БУД/ФОРМ «по потребности», частота обострений была значимо ниже, чем у пациентов, использовавших КДБА «по требованию», и практически не отличалась от группы, регулярно использовавшей БУД. Количество же тяжелых обострений в группе БУД/ФОРМ было ниже, чем у пациентов, получавших КДБА и монотерапию БУД. Средняя суточная доза ИГКС при использовании БУД/ФОРМ была в два раза ниже, чем при регулярном приеме БУД. Контроль БА в группе БУД/ФОРМ был выше, чем у пациентов, ситуационно получавших сальбутамол. Показатели легочной функции (ОФV<sub>1</sub>) были аналогичными во всех группах. В то же время уровень оксида азота выдыхаемого воздуха как маркер эозинофильного воспаления дыхательных путей был ниже у пациентов, получавших БУД, чем КДБА, но не различался в группах БУД/ФОРМ и БУД [36].

Таким образом, результаты цитируемых выше исследований подтверждают эффективность и безопасность интермиттирующего использования комбинации БУД/ФОРМ (Симбикорт® Турбухалер®) в дозе 160/4,5 мкг/

доза при легкой БА (на 1 и 2 ступенях терапии) вместо КДБА. Полученные данные явились причиной изменения международных (GINA) рекомендаций по лечению (табл. 3). Из них исключена монотерапия КДБА для купирования симптомов болезни.

● **Таблица 3.** Ступенчатая терапия легкой БА

● **Table 3.** Sequential therapy for mild BA

	Ступень 1	Ступень 2
Предпочтительная терапия для контроля БА	Низкие дозы ИГКС/формотерол «по потребности»*	Низкие дозы ИГКС ежедневно или низкие дозы ИГКС/формотерол «по потребности»*
Другие варианты контролирующей терапии	Низкие дозы ИГКС, используемые каждый раз при применении КДБА**	Низкие дозы ИГКС, используемые каждый раз при применении КДБА** Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
Предпочтительный препарат для купирования симптомов	Низкие дозы ИГКС/формотерол «по потребности»*	Низкие дозы ИГКС/формотерол «по потребности»*
Другие варианты препаратов для купирования симптомов	КДБА	КДБА

\* Доказательства только для будесонид/формотерол. Фиксированная комбинация будесонид/формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) зарегистрирована в РФ в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов у взрослых и подростков 12 лет и старше;

\*\* отдельно или комбинация ИГКС/КДБА. Фиксированная комбинация сальбутамол и беклометазон зарегистрирована в РФ для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18-летнего возраста.

Принципиально важной является рекомендация по раннему назначению низких доз ИГКС, а также применение для купирования симптомов комбинированного препарата – низких доз ИГКС/формотерол (БУД/ФОРМ, Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) в режиме «по потребности» («противовоспалительный бронхолитик»). В таком случае, когда пациент принимает препарат (формотерол) для быстрого купирования симптомов, он гарантированно получает и будесонид. Данная схема позволяет симптоматически (по потребности) применять одновременно препарат для купирования симптомов и ИГКС, тем самым оказывая терапевтическое воздействие на хроническое воспаление дыхательных путей. Временное повышенное использование в этом режиме ИГКС во время более выраженных симптомов заболевания снижает вероятность обострений [11]. Причем достижение такого эффекта наблюдается на фоне снижения кумулятивной дозы ИГКС.

## АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антагонисты рецепторов цистениловых лейкотриенов (монтелукаст и зафирлукаст) являются препаратами второго ряда для лечения легкой БА (табл. 3). Эти препараты обладают слабым и вариабельным бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов и частоту обострений астмы, снижают бронхиальную гиперреак-

тивность и хроническое воспаление дыхательных путей. Блокаторы цистенил-лейкотриенов применяются для поддерживающей терапии БА, но их противовоспалительный эффект выражен слабее, чем у ИГКС. Они выпускаются в форме для перорального приема, что способствует большей приверженности лечению пациентов, которые в силу разных причин не желают или не могут применять ингаляционную терапию. Антилейкотриеновые препараты обладают хорошей переносимостью. Они применяются также при лечении аспириновой астмы, БА физического усилия и аллергического ринита [3, 37].

## АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (АСИТ)

АСИТ заключается в повторных введениях большим атопической астмой лечебных аллергенов с целью снижения чувствительности пациентов к их воздействию. Классический способ иммунотерапии представляет собой подкожные инъекции стандартизованных водно-солевых растворов аллергенов (клещевых, пыльцевых и др.) в постепенно возрастающих дозах по специальным схемам и далее – поддерживающее лечение в течение 3–5 лет. В последние годы в России начала активно использоваться сублингвальная АСИТ. Показано, что она улучшает контроль, снижает потребность больных в ИГКС и частоту обострений астмы [38, 39], в т. ч. при астме легкого течения [40]. Метод имеет ряд ограничений, противопоказан при обострениях астмы, отсутствии контроля, при множественной сенсibilизации (более 3 аллергенов), при наличии ряда тяжелых фоновых заболеваний и пр., однако, несомненно, у ряда пациентов с легкой атопической астмой он может быть успешно использован.

## ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Кроме применения лекарственных препаратов важным в процессе ведения пациента является обучение, которое служит условием для установления партнерских отношений между врачом и пациентом, повышает приверженность лечению, а также способствует устранению факторов риска развития обострений (аллергенов, поллютантов, лекарственных препаратов и др.), лечению сопутствующих заболеваний. Если у пациента в течение 2–3 мес. приема рекомендованной терапии не возникает контроля заболевания, в первую очередь необходимо исключить факторы, которые могут к этому приводить: оценить технику ингаляции, выполнение назначений, вероятность неполной элиминации значимого аллергена, вероятный вклад сопутствующей патологии (курения, ожирения, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) [41]. При отсутствии этих факторов необходимо пересмотреть терапию в сторону повышения степени лечения.

Таким образом, в настоящее время легкая бронхиальная астма представляет собой значимую проблему как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. При отсутствии адекватного лечения снижается качество жизни пациентов, возрастает риск тяжелых,

в т. ч. фатальных, обострений, прогрессирования болезни и формирования ремоделирования дыхательных путей. С учетом имеющихся проблем с достижением приверженности лечению у таких пациентов основные усилия в настоящее время направлены на разработку таких схем терапии, которые наряду с эффективностью обладали бы максимальным удобством для пациента, помогая достигнуть приемлемой комплаентности. Одним из новых направлений, введенных с этого года в международные и национальные клинические рекомендации, является использование фиксированной комбинации ИГКС/формотерол (Симбикорт® Турбухалер®) в режиме «по потребности» в качестве предпочтительной поддерживающей терапии и предпочтительного препарата для купирования симптомов болезни у пациентов с легкой БА. В качестве примера использования такого подхода приведем следующее клиническое наблюдение.

Пациент Р., 19 лет, студент. Обратился с жалобами на эпизодические (2–3 раза в неделю) приступы затрудненного дыхания, приступообразный малопродуктивный кашель при контакте с домашней пылью, кошками и собаками, при воздействии резких запахов. Пользовался сальбутамолом «по потребности» 2–3 раза в неделю. Из анамнеза известно, что длительность заболевания составляет 18 лет. Первые приступы удушья возникли при ОРЗ. В детстве 3 раза был госпитализирован по поводу обострений БА, получал повторные курсы ИГКС, бронхолитики короткого действия «по потребности». Ремиссия заболевания отмечалась с 11 до 17 лет. Около 2 лет назад на фоне ОРВИ вновь возникли приступы удушья. Получал амбулаторное лечение: небулайзерную терапию с пульмикортом, были назначены низкие дозы ИГКС (беклометазон 100 мкг 2 р/сут), которые пациент регулярно применял 8 мес. После этого в летний период самостоятельно отменил беклометазон. В течение последнего года 4 раза на фоне ОРЗ наблюдалось ухудшение течения заболевания, в связи с чем использовал небулайзерную терапию с пульмикортом в домашних условиях в течение 5–7 дней. По результатам аллергологического обследования в возрасте 18 лет были выявлены положительные кожные пробы с клещами домашней пыли, шерстью кошек и собак. Уровень общего IgE сыворотки крови составил 216 МЕ/мл (норма – до 100 МЕ/мл). Мать и брат страдают аллергическим ринитом и повышенной чувствительностью к домашней пыли.

При объективном обследовании у пациента отмечалось жесткое дыхание, на форсированном выдохе выслушивались единичные сухие свистящие хрипы.

В клиническом анализе крови эозинофилы 486 клеток/мкл. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) составил 32 ppb (норма – до 25 ppb), назальный оксид азота – 1877 ppb (норма – до 1000 ppb). Спирометрия: исходно ОФВ<sub>1</sub> – 83%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 0,64. После пробы с бронхолитиком (400 мкг сальбутамола) – ОФВ<sub>1</sub> – 96%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 0,79. Бронхолитическая проба положительна (прирост ОФВ<sub>1</sub> – 520 мл и 15%). Вопросник АСQ-5 – 1,86 балла.

Пациенту был поставлен диагноз: Бронхиальная астма: атопическая, легкое персистирующее течение,

неконтролируемая. Аллергический ринит персистирующий, легкое течение, неконтролируемый. Бытовая и эпидермальная аллергия.

В связи с обострениями в течение последнего года и низкой приверженностью регулярному лечению ИГКС пациенту была назначена комбинация Формотерол/Будесонид (Симбикорт® Турбухалер®) 160/4,5 мкг/доза в режиме «по потребности» [42], интраназально мометазон фураат 100 мкг 1 р/сут.

Через 12 мес. лечения самочувствие стабильное, легкие дневные симптомы астмы отмечает примерно 1 р/нед. В течение этого времени перенес ОРВИ, в период которого потребность в Симбикорте увеличивалась до 3–4 р/сут на 3 дня, за медицинской помощью не обращался, небулайзерную терапию не применял. В течение последних месяцев пользуется Симбикортом ситуацион-

но, 1–2 р/нед. Средний балл по вопроснику ACQ-5 составил 0,2 балла, уровень FeNO – 18 ppb, показатели спирометрии – в норме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический пример свидетельствует о возможности достижения контроля БА легкого течения и профилактики ее обострений с помощью интермиттирующего приема комбинации Будесонид/Формотерол (Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза), что подтверждает результаты цитируемых выше клинических исследований.



Поступила / Received 25.09.2019  
Отрецензирована / Review 10.10.2019  
Принята в печать / Accepted 17.10.2019

## Список литературы

- Global Asthma Report. 2018. Available at: <http://www.globalasthmareport.org/GlobalAsthmaReport2018.pdf>.
- Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме. 2019. Режим доступа: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf).
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. Available at: <https://www.ginasthma.org>.
- Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raheirson C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;(6):87-93. doi: 0.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
- Salmeron S., Liard R., Elkharrat D., Muir J., Neukirch F., Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9282):629-635. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05779-8.
- Chapman K.R., Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir Med*. 2005;99(11):1350-1362. doi: 10.1016/j.rmed.2005.03.020.
- O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J., Tan W.C., Busse W.W.; START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24. doi: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
- Guilbert T.W., Garris C., Jhingran P., Bonafede M., Tomaszewski K.J., Bonus T., Hahn R.M., Schatz M. Asthma that is not well-controlled is associated with increased healthcare utilization and decreased quality of life. *J Asthma*. 2011;48(2):126-132. doi: 10.3109/02770903.2010.535879.
- Djukanović R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R., Holgate S.T. Effect of an Inhaled Corticosteroid on Airway Inflammation and Symptoms in Asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):669-674. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.669.
- Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir Med*. 2013;107(4):511-518. doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
- Harrison B., Stephenson P., Mohan G., Nasser S. An ongoing Confidential Enquiry into asthma deaths in the Eastern Region of the UK, 2001–2003. *Prim Care Respir J*. 2005;14(6):303-313. doi: 10.1016/j.pcrj.2005.08.004.
- Fletcher H.J., Ibrahim S.A., Speight N. Survey of asthma deaths in the Northern region, 1970–85. *Arch Dis Child*. 1990;65(2):163-167. doi: 10.1136/adc.65.2.163.
- Sturdy P.M., Butland B.K., Anderson H.R., Ayres J.G., Bland J.M., Harrison B.D.W., Peckitt C., Victor C.R. Deaths certified as asthma and use of medical services: a national case-control study. *Thorax*. 2005;60(11):909-915. doi: 10.1136/thx.2004.025593.
- The National Review of Asthma Deaths, Why Asthma Still Kills, 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>.
- Olaguibel J., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A., Molina J.; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50. doi: 10.1186/1465-9921-13-50.
- Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise asthma and Link to symptoms and experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: 10.1038/npjrcm.2014.9.
- Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):66-74. doi: 10.1183/09059180.00008111.
- Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
- International Primary Care Respiratory Group, Asthma Control Tools: Users' Guide, 2016. Available at: [www.theipcr.org/display/TreatP/Asthma+Control+Tools%3A+Users+%27+Guide](http://www.theipcr.org/display/TreatP/Asthma+Control+Tools%3A+Users+%27+Guide).
- Kocks J.W.H., Seys S.F., van Duin T.S., Diamant Z., Tsiligianni I.G. Assessing patient-reported outcomes in asthma and COPD patients: which can be recommended in clinical practice? *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):18-23. doi: 10.1097/MCP.0000000000000447.
- O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50(3). pii: 1701103. doi: 10.1183/13993003.01103-2017.
- Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O., Dhamane A.D., Schatz M. Short-acting β-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):403-407. doi: 10.1016/j.anai.2012.08.014.
- Anderson H.R., Ayres J.G., Sturdy P.M., Bland J.M., Butland B.K., Peckitt C., Victor C.R. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ*. 2005;330(7483):117. doi: 10.1136/bmj.38316.729907.8F.
- Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S., Tan W.C., Chen Y.-Z., Jorup C., O'Byrne P.M. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017;389(10065):157-166. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
- Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W., Tan W.C., Chen Y.Z., Ohlsson S.V., Ullman A., Lamm C.J., O'Byrne P.M.; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361(9363):1071-1076. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
- O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R., Runnerstrom E., Sandstrom T., Svensson K., Tattersfield A. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1392-1397. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102.
- O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J., Tan W.C., Busse W.W., START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in

- asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24. doi: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
29. Nathan R.A., Thompson P.J., Price D., Fabbri L.M., Salvi S., Gonzalez-Diaz S., Maspero J.F., Moreno-Cantu J.J., Fish J.E., Murphy K. Taking aim at asthma around the world: global results of the asthma insight and management survey in the Asia-Pacific region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):734-742.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.013.
30. Plakas S., Mastrogiannis D., Mantzorou M., Adamakidou T., Fouka G., Bouziou A., Tsiou C., Morisky D. Validation of the 8-item Morisky medication adherence scale in chronically ill ambulatory patients in rural Greece. *Open J Nurs*. 2016;6(3):158-169. doi: 10.4236/ojn.2016.63017.
31. Bender B.G., Rankin A., Tran Z.V., Wamboldt F.S. Brief-interval telephone surveys of medication adherence and asthma symptoms in the Childhood Asthma Management Program Continuation Study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):382-386. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60314-6.
32. Irwin R.S., Richardson N.D. Side effects with inhaled corticosteroids. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):41S-53S. doi: 10.1378/chest.130.1\_suppl.41S.
33. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., Paggiaro P., Olivieri D., Pozzi E., Crimi N., Vignola A.M., Morelli P., Nicolini G., Fabbri L.M.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040-2052. doi: 10.1056/NEJMoa063861.
34. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Barnes P.J., Zhong N., Keen C., Jorup C., Lamarca R., Ivanov S., Reddel H.K. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
35. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M., Barnes P.J., Zhong N., Keen C., Jorup C., Lamarca R., Siwek-Posluszna A., FitzGerald J.M. As-Needed Budesonide-Formoterol versus maintenance Budesonide in Mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;380(21):1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
36. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K., Braithwaite I., Ebmeier S., Hancock R.J., Harrison T., Houghton C., Oldfield K., Papi A., Pavord I.D., Williams M., Weatherall M.; Novel START Study Team. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2020-2030. doi: 10.1056/NEJMoa1901963.
37. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. (eds). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
38. Wang L., Yin J., Fadel R., Montagut A., de Beaumont O., Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1181-1188. doi: 10.1111/all.12188.
39. Virchow C., Backer V., Kuna P., Prieto L., Nolte H., Villesen H.H., Ljørring C., Riis B., de Blay F. Efficacy of house dust mite allergen sublingual immunotherapy tablets in adults patients with allergic asthma. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-1725. doi: 10.1001/jama.2016.3964.
40. Lee J., McDonald C. Review: Immunotherapy improves some symptoms and reduces long-term medication use in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):JC17. doi: 10.7326/ACPJC-2018-169-4-017.
41. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Фассахов Р.С. от лица экспертной группы. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации ПРАКИ и ПРО. *Практическая пульмонология*. 2017;(1):44-54. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2017\\_82.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_82.pdf).
42. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

## References

1. Global Asthma Report. 2018. Available at: <http://www.globalasthmareport.org/GlobalAsthmaReport2018.pdf>.
2. Federal clinical guidelines for bronchial asthma. 2019. (In Russ.) Available at: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf).
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. Available at: <https://www.ginasthma.org>.
4. Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raherison C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
5. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology*. 2011;6(6):87-93. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
6. Salmeron S., Liard R., Elkharrat D., Muir J., Neukirch F., Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9282):629-635. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05779-8.
7. Chapman K.R., Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir Med*. 2005;99(11):1350-1362. doi: 10.1016/j.rmed.2005.03.020.
8. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J., Tan W.C., Busse W.W.; START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24. doi: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
9. Guilbert T.W., Garris C., Jhingran P., Bonafede M., Tomaszewski K.J., Bonus T., Hahn R.M., Schatz M. Asthma that is not well-controlled is associated with increased healthcare utilization and decreased quality of life. *J Asthma*. 2011;48(2):126-132. doi: 10.3109/02770903.2010.535879.
10. Djukanović R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R., Holgate S.T. Effect of an Inhaled Corticosteroid on Airway Inflammation and Symptoms in Asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(5):669-674. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.669.
11. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir Med*. 2013;107(4):511-518. doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
12. Harrison B., Stephenson P., Mohan G., Nasser S. An ongoing Confidential Enquiry into asthma deaths in the Eastern Region of the UK, 2001-2003. *Prim Care Respir J*. 2005;14(6):303-313. doi: 10.1016/j.pcrj.2005.08.004.
13. Fletcher H.J., Ibrahim S.A., Speight N. Survey of asthma deaths in the Northern region, 1970-85. *Arch Dis Child*. 1990;65(2):163-167. doi: 10.1136/adc.65.2.163.
14. Sturdy P.M., Butland B.K., Anderson H.R., Ayres J.G., Bland J.M., Harrison B.D.W., Peckitt C., Victor C.R. Deaths certified as asthma and use of medical services: a national case-control study. *Thorax*. 2005;60(11):909-915. doi: 10.1136/thx.2004.025593.
15. The National Review of Asthma Deaths, Why Asthma Still Kills, 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>.
16. Olaguibel J., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A., Molina J.; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50. doi: 10.1186/1465-9921-13-50.
17. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise asthma and Link to symptoms and experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: 10.1038/nppcr.2014.9.
18. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):66-74. doi: 10.1183/09059180.00008111.
19. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
20. International Primary Care Respiratory Group, Asthma Control Tools: Users' Guide, 2016. Available at: [www.theiprcg.org/display/TreatP/Asthma+Control+Tools%3A+Users+%27+Guide](http://www.theiprcg.org/display/TreatP/Asthma+Control+Tools%3A+Users+%27+Guide).
21. Kocks J.W.H., Seys S.F., van Duin T.S., Diamant Z., Tsiligianni I.G. Assessing patient-reported outcomes in asthma and COPD patients: which can be recommended in clinical practice? *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):18-23. doi: 10.1097/MCP.0000000000000447.
22. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50(3): pii: 1701103. doi: 10.1183/13993003.01103-2017.
23. Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O., Dhamane A.D., Schatz M. Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):403-407. doi: 10.1016/j.anai.2012.08.014.

24. Anderson H.R., Ayres J.G., Sturdy P.M., Bland J.M., Butland B.K., Peckitt C., Victor C.R. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ*. 2005;330(7483):117. doi:10.1136/bmj.38316.729907.8F.
25. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S., Tan W.C., Chen Y.-Z., Jorup C., O'Byrne P.M. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017;389(10065):157-166. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
26. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W., Tan W.C., Chen Y.Z., Ohlsson S.V., Ullman A., Lamm C.J., O'Byrne P.M.; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361(9363):1071-1076. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
27. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R., Runnerstrom E., Sandstrom T., Svensson K., Tattersfield A. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1392-1397. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102.
28. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J., Tan W.C., Busse W.W., START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24. doi: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
29. Nathan R.A., Thompson P.J., Price D., Fabbri L.M., Salvi S., Gonzalez-Diaz S., Maspero J.F., Moreno-Cantu J.J., Fish J.E., Murphy K. Taking aim at asthma around the world: global results of the asthma insight and management survey in the Asia-Pacific region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):734-742.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.013.
30. Plakas S., Mastrogiannis D., Mantzorou M., Adamakidou T., Fouka G., Bouziou A., Tsiou C., Morisy D. Validation of the 8-item Morisky medication adherence scale in chronically ill ambulatory patients in rural Greece. *Open J Nurs*. 2016;6(3):158-169. doi: 10.4236/ojn.2016.63017.
31. Bender B.G., Rankin A., Tran Z.V., Wamboldt F.S. Brief-interval telephone surveys of medication adherence and asthma symptoms in the Childhood Asthma Management Program Continuation Study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):382-386. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60314-6.
32. Irwin R.S., Richardson N.D. Side effects with inhaled corticosteroids. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):41S-53S. doi: 10.1378/chest.130.1\_suppl.41S.
33. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., Paggiaro P., Olivieri D., Pozzi E., Crimi N., Vignola A.M., Morelli P., Nicolini G., Fabbri L.M.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040-2052. doi: 10.1056/NEJMoa063861.
34. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Barnes P.J., Zhong N., Keen C., Jorup C., Lamarca R., Ivanov S., Reddel H.K. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
35. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M., Barnes P.J., Zhong N., Keen C., Jorup C., Lamarca R., Siwek-Poslusznna A., FitzGerald J.M. As-Needed Budesonide-Formoterol versus maintenance Budesonide in Mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
36. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K., Braithwaite I., Ebmeier S., Hancox R.J., Harrison T., Houghton C., Oldfield K., Papi A., Pavord I.D., Williams M., Weatherall M.; Novel START Study Team. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2020-2030. doi: 10.1056/NEJMoa1901963.
37. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. (eds). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
38. Wang L., Yin J., Fadel R., Montagut A., de Beaumont O., Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1181-1188. doi: 10.1111/all.12188.
39. Virchow C., Backer V., Kuna P., Prieto L., Nolte H., Villesen H.H., Ljørring C., Riis B., de Blay F. Efficacy of house dust mite allergen sublingual immunotherapy tablets in adults patients with allergic asthma. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-1725. doi: 10.1001/jama.2016.3964.
40. Lee J., McDonald C. Review: Immunotherapy improves some symptoms and reduces long-term medication use in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):JC17. doi: 10.7326/ACPCJ-2018-169-4-017.
41. S.N. Avdeev, Z.R. Aisanov, V.V. Arkhipov, A.S. Belevskiy, A.A. Vigel, I.V. Demko, A.V. Emelianov, N.I. Ilna, O.M. Kurbacheva, I.V. Leschenko, N.M. Nenasheva, S.I. Ovcharenko, and R.S. Fassakhov on behalf of expert group. The Principles of the Treatment of Mild Asthma: Consistent Guidelines of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology and the Russian Respiratory Society. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2017;1(1):44-54. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2017\\_82.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_82.pdf).
42. The Register of Medicinal Products. (In Russ.) Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

### Информация об авторах:

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: [aleksandr.emelyanov@szgmu.ru](mailto:aleksandr.emelyanov@szgmu.ru)

**Лешенкова Евгения Владиславовна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: [leshenkova@mail.ru](mailto:leshenkova@mail.ru)

**Сергеева Галина Раисовна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: [sergeevagr@mail.ru](mailto:sergeevagr@mail.ru)

### Information about the authors:

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: [aleksandr.emelyanov@szgmu.ru](mailto:aleksandr.emelyanov@szgmu.ru)

**Evgeniya V. Leshenkova**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: [leshenkova@mail.ru](mailto:leshenkova@mail.ru)

**Galina R. Sergeeva**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: [sergeevagr@mail.ru](mailto:sergeevagr@mail.ru)

# Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний

**О.М. Курбачёва** , ORCID: 0000-0003-3250-0694; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**М.А. Галицкая**, ORCID: 0000-0002-2686-024X; e-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Резюме

В статье описан современный подход к применению антиIgE-терапии при аллергической бронхиальной астме и сопутствующих этому заболеванию состояниях. Гуманизированное моноклональное антитело против IgE, препарат омализумаб (Ксолар®) – это перспективный способ лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Получены многочисленные доказательства эффективности омализумаба при аллергической бронхиальной астме и хронической спонтанной (идиопатической) крапивнице, на основании которых проведены глобальные метаанализы, подтвердившие эффективность и безопасность этой терапевтической стратегии. В последних научных статьях активно обсуждается возможность расширения показаний для медицинского применения омализумаба. Опубликованы результаты клинических исследований эффективности и безопасности использования омализумаба при аллергическом рините, аллергическом кератоконъюнктивите, хроническом риносинусите, назальных полипах, хронической идиопатической крапивнице, пищевой аллергии, при аллергенспецифической иммунотерапии, атопическом дерматите, аллергическом бронхолегочном аспергиллезе – в случаях коморбидности с бронхиальной астмой. Наиболее изучен и доказан клинический эффект омализумаба у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. В настоящий момент ряд клинических исследований оценивают отдаленные результаты длительного применения омализумаба или состояние после его отмены у пациентов с аллергической бронхиальной астмой и различными коморбидностями.

**Ключевые слова:** омализумаб, моноклональные антитела, иммуноглобулин E, антиIgE-терапия, бронхиальная астма, хроническая спонтанная крапивница, аллергический ринит, хронический риносинусит, полипозный риносинусит, аллерген-специфическая иммунотерапия, пищевая аллергия

**Для цитирования:** Курбачёва О.М., Галицкая М.А. Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):38-49. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-38-49.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The place of Omalizumab in the treatment of allergic diseases

**Oksana M. Kurbacheva** , ORCID: 0000-0003-3250-0694; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**Mariola A. Galitskaya**, ORCID: 0000-0002-2686-024X; e-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru

National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

## Abstract

The article describes a modern approach to the use of anti-IgE therapy for allergic bronchial asthma and conditions associated with this disease. The humanized monoclonal anti-IgE antibody, Omalizumab (Xolar®), is a promising treatment for allergic diseases mediated by IgE. Much evidence has been obtained of the effectiveness of Omalizumab in allergic bronchial asthma and chronic spontaneous (idiopathic) urticaria, on the basis of which global meta-analyses have been carried out confirming the effectiveness and safety of this therapeutic strategy. Recent scientific articles actively discuss the possibility of expanding indications for the medical use of Omalizumab. Clinical studies have been published on the efficacy and safety of Omalizumab for allergic rhinitis, allergic keratoconjunctivitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, chronic idiopathic urticaria, food allergies, allergen-specific immunotherapy, atopic dermatitis, allergic bronchopulmonary aspergillosis – in cases of comorbidity with asthma. The clinical effect of Omalizumab in patients with allergic bronchial asthma is the most studied and proven. Currently, a number of clinical studies evaluate the long-term results of prolonged use of Omalizumab or the condition after its cancellation in patients with allergic bronchial asthma and various comorbidity.

**Keywords:** omalizumab, monoclonal antibodies, immunoglobulin E, anti-IgE therapy, bronchial asthma, chronic spontaneous urticaria, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP; allergen-specific immunotherapy, food allergy

**For citation:** Kurbacheva O.M., Galitskaya M.A. The place of Omalizumab in the treatment of allergic diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):38-49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-38-49.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

На фоне изменений в окружающей среде, процессов индустриализации, изменений образа жизни людей наблюдается увеличение распространенности аллергических заболеваний (АЗ). Всемирная аллергологическая организация (BAO) провела эпидемиологическое исследование, по результатам которого приблизительно 250 млн (22%) из 1,2 млрд человек страдали аллергическими заболеваниями, такими как аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит (АК), бронхиальная астма (БА), экзема, пищевая аллергия и лекарственная аллергия и т. д. [1].

Между тем, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость БА в мире возросла с 150 млн человек в 2005 г. до 300 млн к 2012 г. [2]. Согласно Белой книге аллергии BAO, число людей, страдающих БА, достигнет 400 млн к 2025 г., и предполагается, что случаи БА будут иметь летальный характер для 250 тыс. пациентов в год [3].

Вследствие высокой распространенности и частоты рецидивов АЗ создают серьезное финансовое бремя и потребляют значительные ресурсы системы здравоохранения. Таким образом, ВОЗ определила АЗ доминирующим классом среди всех заболеваний, требующих проведения глобальных исследований и значительных профилактических мероприятий в XXI в. [4].

АЗ представляют собой хронический воспалительный процесс, в который вовлечены различные типы клеток, многочисленные цитокины и растворимые медиаторы, непосредственно аллергены, а также иммуноглобулин Е (IgE). Среди них IgE играет главенствующую роль в развитии острых аллергических реакций и хронических воспалительных АЗ, что в свою очередь делает контроль над ним особенно важным при лечении IgE-опосредованных АЗ.

## ПАТОГЕНЕЗ IGE

Активация тучных клеток является главной в немедленном ответе, а связывание антигена с IgE является хорошо известным классическим механизмом. Сенсибилизированные тучные клетки имеют на своей поверхности два рецептора с высоким и низким сродством к IgE, тетрамер  $\text{abg}2 \text{Fc}\epsilon\text{R}1$  и тример  $\text{ag}2 \text{Fc}\epsilon\text{R}2$  соответственно. Последний также называется рецептором CD23 и обнаруживается в широком спектре клеток [5]. Эти рецепторы связывают IgE, а при сшивании тучная клетка дегранулирует и высвобождает различные медиаторы, такие как гистамин, триптаза, недавно синтезированные липидные медиаторы, цитокины и хемокины. Они вызывают клинические симптомы немедленной аллергии, такие как чихание, насморк и заложенность носа.

Учитывая фенотипическое сходство базофилов с тучными клетками, предполагается неоднородность их эффекторных функций. Базофилы, активированные интерлейкином-3 (ИЛ-3), будут в высокой степени реагировать на IgE, а базофилы, активированные тимическим стромальным лимфопоэтином (TSLP), не будут реагировать на IgE [6].

Необходимо обратить внимание, что высвобождение цитокинов и хемокинов тучными клетками в реакции немедленной фазы, которая начинается в течение нескольких минут и длится 2–3 часа, важно для последующей реакции поздней фазы. Поздняя фаза ответа начинается через 4–6 часов после стимуляции и длится 18–24 часа. Эта фаза характеризуется инфильтратом, содержащим клетки Т-хелперы 2-го типа (Th2), эозинофилы и базофилы. Клетки Th2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и др. Эти цитокины необходимы для переключения синтеза классов АТ, регулирования локального и системного синтеза IgE, рециркуляции эозинофилов, базофилов и тучных клеток. При аллергическом рините группа эозинофилов дифференцируется в слизистой оболочке носа с высокой степенью зависимости от ИЛ-5 [7]. Клетки Лангерганса (дендритные клетки кожи и слизистой оболочки) как профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК) обрабатывают аэроаллергены, осаждаемые на слизистой оболочке, и затем представляют антигены Т-клеткам. Клетки Th2 высвобождают свои нейротрансмиттеры при распознавании антигена, представленного АПК. Цитокины Th2 ИЛ-4, ИЛ-13 и CD40L индуцируют селективную соматическую рекомбинацию областей тяжелой цепи Ig в В-клетках перед созреванием в IgE-продуцирующие плазматические клетки.

Зрелые наивные В-клетки связываются с антигеном в периферических лимфоидных органах. Они становятся активированными после взаимодействия с Т-клетками, специфичными для поступающего антигена. После активации на границе между В-клеточными фолликулами и Т-клеточными зонами В-клетки имеют два пути развития. Они мигрируют в фолликул, пролиферируют и образуют зародышевые центры или мигрируют во внефолликулярную область, пролиферируют и дифференцируются в короткоживущие плазматические клетки. В-клетки в зародышевом центре подвергаются созреванию аффинности АТ посредством соматической гипермутации, рекомбинации с переключением классов Ig, клональной экспансии и селекции. Они необходимы для создания огромного разнообразия, обнаруженного в репертуаре АТ и Т-клеточных рецепторов, необходимых для эффективного иммунного ответа. Рекомбинация происходит в области константной области гена тяжелой цепи Ig, что необходимо для переключения с IgM, IgG или IgA на IgE, посредством чего В-клетки экспрессируют IgE [8, 9].

В дальнейшем В-клетки, которые покидают зародышевый центр, становятся либо В-клетками памяти, либо долгоживущими плазматическими клетками. В-клетки памяти делятся, а долгоживущие плазматические клетки не самообновляются. Последние обеспечивают длительное поддержание титров антигенспецифических АТ [10]. В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки являются клеточным источником памяти IgE и обеспечивают гуморальную память [11].

Группа ученых Suh et al. [12] при сравнении общего IgE и IgE-специфических к аллергенам из домашней пыли в тканях назальных полипов у пациентов с сильной или слабой системной гиперчувствительностью по срав-

нению с контрольной группой определили высокие уровни IgE в обеих группах, что свидетельствует о локальном синтезе IgE у пациентов с легкой системной атопией.

В 2010 г. Sheahan et al. [13] обнаружили местный антигенспецифический IgE в 57% ткани назальных полипов, что подтверждает наличие локального IgE как для сезонных, так и для круглогодичных аллергенов.

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ антиIgE-ТЕРАПИИ

Научное обоснование для лечения IgE-опосредованных АЗ антителами (АТ) против IgE (анти-IgE) существовало в течение длительного времени. Однако использование мышинового анти-IgE *in vivo* исключалось в связи с анафилактическими реакциями на гетерологичные АТ. Но *in vitro* мышинные анти-IgE широко использовались для изучения патофизиологии аллергии путем блокирования высвобождения IgE базофилами и тучными клетками. В результате рекомбинантное антиIgE-гуманизированное моноклональное антитело Е 25 (моноАТ), известное сегодня как омализумаб, выполнило все требования для клинического применения благодаря своей уникальной структуре. Оно содержит 95% человеческого АТ IgG1, в то время как специфический сайт связывания АТ мышинового происхождения составляет около 5% от общей молекулы. [14]

Описывают два иммунологических механизма воздействия омализумаба на IgE – это прямое и не прямое ингибирование IgE. Первый механизм осуществляется при эозинофильном Th2-воспалении и выраженной локальной продукции функциональных IgE. Непрямое ингибирование IgE проявляется как опосредованное подавление пути воспаления за счет ингибирования ИЛ-4, TSLP и ИЛ-33. Наряду с ИЛ-13, ИЛ-4 является важным компонентом воспаления дыхательных путей, т. к. путь ИЛ-4/ИЛ-13/STAT6 является критическим для Th2- воспаления. Воздействуя на альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4, блокируются как ИЛ-4, так и ИЛ-13, что может быть более эффективным, чем блокировка только одного из них [15–17].

TSLP представляет собой эпителиальный цитокин, который важен для стимуляции воспаления Th2-типа. Кроме того, существует четкая корреляция между количеством TSLP-позитивных клеток и уровнем IgE [18]. Совместно с TSLP ИЛ-33 и ИЛ-25 представляют взаимосвязь между эпителием и Th2-доминантным адаптивным иммунитетом. Путь ИЛ-33/ST2 является терапевтической мишенью, а применение антиИЛ-33 может потенциально уменьшить воспаление. Однако влияние такого ингибирования на локальный IgE продолжают изучать [19].

Омализумаб – первый фармакологический антиIgE-препарат, разработанный фармацевтической компанией Novartis®. Он представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноАТ против IgE [14]. Он избирательно связывается с Cε3-доменом фрагмента Fc на тяжелой цепи свободного IgE, значительно снижая доступность IgE [20]. Поскольку домен Cε3 опосредует связывание IgE с α-цепью рецепторов IgE, омализумаб ингибирует взаимодействие IgE – FcεRI, предотвращая тем самым дегрануляцию тучных клеток и базофилов [21]. Кроме того,

IgE-связывание FcεRII на В-клетках поддерживает поглощение антигена и активацию Th2. Таким образом, омализумаб может блокировать IgE-опосредованные антиген-презентирующие процессы и ингибировать воспалительные реакции, усиленные Th2-клетками [22].

По отношению к омализумабу применим длительный непрерывный цикл терапии, т. к. эффекты от снижения IgE могут развиваться со временем [23].

Национальным научно-исследовательским центром в Китае, занимающимся разработкой терапевтических антител и биологических аналогов уже существующих оригинальных иммунобиологических препаратов, была разработана молекула СМАВ007 (биосимиляр омализумаба). Она имеет ту же аминокислотную последовательность, что и омализумаб. Получены положительные результаты оценки переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики биоаналога у здоровых волонтеров, что стало основанием для продолжения клинической программы исследований данной молекулы [24]. СМАВ007 для лечения пациентов с аллергической БА в настоящее время проходит широкомасштабные клинические испытания (NCT03468790) в Китае, которые представляют собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы.

До настоящего времени омализумаб является единственным одобренным FDA рекомбинантным гуманизированным моноАТ, которое блокирует IgE, для лечения АЗ [25]. Эффективность омализумаба подтверждена в целом ряде клинических испытаний [26].

Другие IgE-нейтрализующие АТ находятся на разных стадиях клинических испытаний и предназначены для повышения эффективности и уменьшения возможных побочных эффектов существующей антиIgE-терапии. Новые терапевтические молекулы, которые нацелены на эффекторные клетки для IgE и IgE + В клетки, также находятся в стадии разработки [27].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА

Разработка стратегий применения омализумаба в качестве таргетной антиIgE-терапии АЗ была основана на многочисленных данных международных клинических исследований, результатах метаанализов и на клиническом опыте практикующих врачей различных специальностей. Подтверждена эффективность омализумаба как при IgE-опосредованных (аллергический ринит, пищевая аллергия, аллергический бронхолегочный аспергиллез, анафилаксия, атопический дерматит), так и неIgE-опосредованных АЗ (крапивница, полипозный риносинусит и др.) [28].

Омализумаб обладает хорошим клиническим эффектом [29], который оценивается через 4 месяца от начала терапии и имеет низкую частоту побочных эффектов.

Для рассмотрения эпизодов анафилаксии при использовании омализумаба исполнительные комитеты Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), а также Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии создали Объединенную целевую группу по

омализумабу. У 39 510 пациентов, получавших омализумаб, частота анафилаксии составила 0,09% [30]. Это свидетельствует о высокой безопасности лечения омализумабом.

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Первое исследование по оптимальной продолжительности лечения омализумабом при БА было опубликовано Norr et al. в 2010 г. В исследование были отобраны 18 пациентов с тяжелой аллергической БА, которые наблюдались в течение трех лет после 6-летнего лечения омализумабом. В конце периода наблюдения после отмены лечения у 12 пациентов БА улучшилась или не изменилась по сравнению с пациентами, которые продолжали лечение омализумабом [31].

Резистентность к ответу на Ксолар® (омализумаб) после продолжительной терапии (XPORT) изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с персистирующей БА от средней до тяжелой степени тяжести. Все пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа – продолжение приема омализумаба, вторая группа – получающие плацебо. Пациенты наблюдались в течение года с контролем обострений БА как основного результата. Кроме того, применялись опросники по БА (ACQ и ACT) для оценки контроля симптомов. Число пациентов без обострений БА было значительно выше в группе омализумаба (67%), чем в группе плацебо (47,7%).

Пациенты, продолжавшие лечение омализумабом, имели значительно лучший контроль над БА (что определяется более низкими показателями ACQ и ACT) [32].

В исследовании по снижению дозы омализумаба (OMADORE) продолжительность наблюдения была увеличена до 30 месяцев. В группе пациентов с тяжелым течением БА, которые получали омализумаб в течение по меньшей мере 12–18 месяцев, при условии, что они достигли самой низкой дозы и имели спирометрические значения, равные или более высокие, чем при входе в исследование, доза омализумаба была уменьшена вдвое и, в случае клинической стабильности через 6 месяцев, снижалась в последующем. У 34,3% пациентов лечение омализумабом было отменено [33].

В исследовании с участием 49 пациентов с БА, которые согласились прекратить лечение омализумабом через 6 лет, у 12 пациентов был рецидив в течение первого года после прекращения лечения и у 7 пациентов в течение 13–48 месяцев. Глобальные результаты показали, что эффект 6-летнего лечения омализумабом может сохраняться у 60% пациентов в течение 4 и более лет.

В клинических исследованиях сообщалось об экономической эффективности омализумаба по сравнению с базисной терапией у пациентов с тяжелой персистирующей БА [34, 35]. В двух исследованиях в Америке сравнивали экономическую эффективность дополнительного назначения омализумаба с тиотропия бромидом и бронхальной термопластикой соответственно. В первом исследовании Zafari et al. установили, что тиотропия бромид является экономически эффективным по сравнению

с омализумабом и базисной терапией у пациентов с неконтролируемой аллергической БА [36].

Однако бронходилататор тиотропия бромид добавляется, если стандартное лечение не может полноценно контролировать симптомы БА, но его не используют в качестве альтернативы омализумабу [37].

Второе исследование Zafari et al. и соавт. показало, что есть 60%-ная вероятность того, что бронхальная термопластика может быть экономически эффективной по сравнению с базисной терапией и омализумабом для аллергической БА средней и тяжелой степени тяжести, но необходимы дальнейшие исследования [38].

В исследовании Tatar et al. использовали экономическую модель Маркова для оценки затрат, связанных с омализумабом (300 мг каждые 4 недели) и базисной терапией в течение 24 недель (как указано в лицензии на лекарственное средство), а также были использованы данные двух исследований фазы III. Следовательно, был сделан вывод о том, что омализумаб может быть экономически выгодным [39].

Alhossan et al. [40] выполнили метаанализ 25 клинических исследований, проведенных разными исследователями в разных странах, определяющих эффективность омализумаба в лечении больных БА в рутинной клинической практике. Исследователи оценивали функцию легких, контроль симптомов, использование кортикостероидов, количество обострений и число госпитализаций через 4, 6, 12 и 24 месяца от начала лечения омализумабом, а также их качество жизни. Отмечался положительный эффект у всех пациентов с БА, ответивших на лечение омализумабом, независимо от особенностей течения БА.

В метаанализе Lai et al. [41] проанализировали клинические исследования, которые описывали возможность на фоне омализумаба достичь полной отмены ИКС и существенно улучшить качество жизни, а также обеспечить безопасность и хорошую переносимость терапии.

Омализумаб признан рекомендациями Глобальной инициативы по астме (GINA) как эффективное лечение тяжелой неконтролируемой БА в дозе от 150 мг каждые 4 недели до 600 мг каждые 2 недели, причем индивидуальная дозировка зависит от массы тела и уровня общего IgE до 1500 МЕ/мл [37]. В 2006 г. Кокрановский метаанализ (14 рандомизированных исследований с участием 3 143 пациентов), проведенный Walker et al. [42], показал значительное снижение уровня свободного IgE по сравнению с плацебо. Они также выявили значительные различия в пользу омализумаба с точки зрения количества пациентов, способных снизить использование ингаляционных кортикостероидов (ИКС) примерно на 50%, и количества пациентов, которые могли прекратить ежедневное применение ИКС.

Доказательства, представленные Walker et al. [42], были подкреплены обновленным Кокрановским метаанализом 2014 г. с учетом 25 исследований, проведенных у взрослых и детей. Он продемонстрировал, что омализумаб снижает частоту обострений БА и количество госпитализаций в качестве дополнительной терапии к ИКС и, следовательно, является более эффективным, чем плацебо, для меньшего использования или отмены ежедневных ингаляций ИКС.

Другие исследования показали, что терапия омализумабом приводила к снижению применения пероральных кортикостероидов у пациентов с тяжелой персистирующей БА [43–46]. Кроме того, было показано, что распространенность серьезных побочных эффектов значительно ниже при использовании омализумаба, чем при приеме плацебо, согласно Normansell et al. [47].

## КРАПИВНИЦА

Омализумаб оказывает трансформирующий терапевтический эффект на течение хронической спонтанной крапивницы (ХСК), резистентной к терапии H1-антигистаминными препаратами. Его применение при ХСК было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США и Европейским агентством по лекарственным средствам в 2014 г. [48].

Существуют весомые доказательства эффективности и безопасности терапии омализумабом пациентов с ХСК, которые базируются на результатах метаанализов рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (ДСПК КИ) и наблюдательных исследований повседневной клинической практики [49, 50].

В метаанализе Zhao et al. [49], объединившем данные семи рандомизированных ДСП КИ с участием 1 312 пациентов с ХСК, оценивалась эффективность и безопасность различных доз омализумаба (от 75 до 600 мг). Омализумаб во всех исследованиях по оценке эффективности превосходил плацебо, при этом демонстрировал профиль безопасности, подобный плацебо. Также было установлено, что эффективность омализумаба зависит от дозы. Оптимальной является введение омализумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели, что обеспечивает более высокий уровень полного ответа (ОШ: 4,55,  $p < 0,0001$ ).

По данным метаанализа Tharp et al. [50], в котором было проанализировано 67 наблюдательных исследований омализумаба у подростков и взрослых с различными клиническими фенотипами ХСК, было установлено достоверное и клинически значимое снижение показателя активности ХСК по шкале UAS7 (-25,6 балла, 95% ДИ, от -28,2 до -23,0;  $p < 0,001$ ), а также улучшение качества жизни, оцениваемого по опросникам DLQI (-13,9 балла, 95% ДИ, от -10,0 до -17,9,  $p < 0,001$ ) и CU-Q2oL (-42,3 балла, 95% ДИ, от -18,9 до -65,8,  $p < 0,001$ ). Установлено, что 90% пациентов с ХСК отвечают на терапию омализумабом в повседневной клинической практике. В свою очередь, терапия ассоциировалась с полным (UAS7 = 0) и частичным ответом в среднем в 72,2 и 17,8% случаев соответственно.

Поиск возможных предикторов ответа на терапию омализумабом находится в фокусе внимания экспертов. Недавно проведенное большое ретроспективное клиническое исследование не выявило связи между уровнями D-димера (продукт распада фибрина) и ответом на терапию омализумабом у пациентов с ХСК [51], что противоречило предыдущим данным о возможной его роли как перспективного биомаркера [52].

Установлено, что фактическое время ответа на омализумаб медленнее у пациентов с ХСК при наличии в сыворотке крови аутоантител класса IgG [54]. Эта зависимость основана на различиях патогенеза ХСК: IgE-опосредованная или IgG-опосредованная активация FcεR1α на поверхности тучных клеток и базофилов, что стало основанием выделения двух профилей ответа на антиIgE-терапию (быстрый и замедленный ответ).

При решении вопроса о назначении лечения омализумабом при ХСК необходимо следовать актуальному алгоритму терапии [55]. На сегодняшний день оптимальная продолжительность лечения и особенности терапевтических механизмов действия омализумаба при ХСК продолжают активно изучаться.

В недавно опубликованном систематическом обзоре были представлены данные по эффективности терапии омализумабом пациентов, страдающих хронической индуцированной крапивницей. Наиболее убедительные доказательства получены при симптоматическом дермографизме, холодовой и солнечной крапивнице [53]. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНЪЮНКТИВИТ, ПОЛЛИНОЗ

Аллергический ринит (АР) представляет собой воспаление слизистой оболочки носа после воздействия причинно-значимого аллергена, характеризующееся IgE-опосредованным механизмом [56]. В патогенезе АР и БА доминирует процесс аллергического воспаления. Несколько эпидемиологических исследований предоставили убедительные доказательства связи БА и предшествующего наличия в анамнезе сезонного или круглогодичного АР [57, 58]. Международная эпидемиологическая исследовательская программа по БА и аллергии у детей, проводившаяся в период с 2002 по 2003 г., показала, что распространенность БА, АР, аллергического риноконъюнктивита и других АЗ увеличилась спустя 5 лет по сравнению с данными до начала исследования [59]. Предыдущие эпидемиологические исследования показали, что до 40% пациентов с АР также заболели БА и до 80% пациентов с БА сообщили о наличии АР [60–62].

Одновременное сосуществование БА и АР является наиболее распространенной аллергической мультиморбидностью [63], подтверждая гипотезу «единные дыхательные пути, одно заболевание», эпидемиологические данные, патофизиологические и физиологические характеристики, а также общий терапевтический подход [64]. Кроме того, показано, что связь риноконъюнктивита и симптомов БА является частой и связана с более тяжелыми симптомами БА у пациентов с сопутствующим АР [65].

По данным Adelroth et al. [66], при проведении рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах у 251 пациента с оценкой среднесуточной тяжести назальных симптомов (чихание, зуд, насморк и заложенность носа) был получен выраженный эффект от терапии омализумабом

( $p < 0,001$ ), что наблюдалось в виде значительного уменьшения назальных симптомов.

Casale et al. [67] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании с участием 536 пациентов оценивали эффективность различных доз омализумаба (150 и 300 мг) при сезонном АР. В течение сезона палинации назальные симптомы были стабильны и значительно ниже в группе с 300 мг омализумаба по сравнению с группой плацебо ( $p = 0,002$ ). А в период очень активного сезона палинации средняя выраженность назальных симптомов была также значительно ниже в группах с 300 мг ( $p = 0,001$ ) и 150 мг ( $p = 0,01$ ) омализумаба, чем в группе плацебо.

Vignola et al. [68] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, плацебо-контролируемое с 405 пациентами. В течение 28-недельного периода лечения пациентов с БА и АР омализумабом оценивалась частота обострений астмы и улучшение показателей качества жизни как при БА, так и при АР. По результатам исследования только небольшое количество пациентов, получавших омализумаб, имели обострения БА (20,6%), а пациенты, получавшие плацебо, – 30,1% ( $p = 0,02$ ). Клинически значимое улучшение качества жизни на основании результатов опросников по БА и АР отмечалось у 57,7% пациентов на фоне омализумаба по сравнению с 40,6% пациентов, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ).

Что касается аллергического кератоконъюнктивита (АКК), то это хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание глаз с немедленной и отсроченной реакцией гиперчувствительности (опосредованной как IgE, так и неIgE), которая может привести к значительному снижению остроты зрения [69]. Стандартная терапия аллергического конъюнктивита, как правило, не подходит для АКК [70]. В основном 85% пациентов с АКК нуждались в лечении местными кортикостероидами со значительным клиническим эффектом [71].

Sánchez et al. [72] описали у одного пациента с тяжелым АКК в сочетании с БА выраженное клиническое уменьшение симптомов кератоконъюнктивита через 6 недель после введения омализумаба. de Klerk et al. [73] зафиксировали полное исчезновение симптомов АКК при ежемесячной подкожной терапии омализумабом.

Doan et al. [74] ретроспективно оценили влияние омализумаба на течение АКК и сочетанной БА у четырех пациентов. Три пациента ответили на лечение омализумабом уменьшением симптомов на основании визуально-аналоговой шкалы, частоты и продолжительности обострений и снижением потребности в применении топических кортикостероидов.

Следует отметить, что для лечения АР, аллергического конъюнктивита (АК), АКК главным остается элиминация причинно-значимого аллергена, назначение топических кортикостероидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, антигистаминных препаратов лечащим врачом (педиатр, терапевт, врач общей практики, семейный врач, аллерголог-иммунолог, оториноларинголог) на основании обследования пациента.

## ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ

Хронический риносинусит (ХРС) или полипозный риносинусит (ПРС) представляет собой длительное воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух не менее 12 недель, а при полипозном процессе – в течение нескольких лет [75, 76]. Пациенты с ХРС и ПРС особенно склонны к развитию БА и имеют высокий риск ее развития от 20 до 70% в зависимости от степени выраженности Th2-воспаления в слизистой оболочке полипа [77]. ПРС распространен у 4% пациентов с atopической БА и приблизительно у 15% пациентов с неаллергической БА, но эти данные могут оказаться больше при детальном осмотре пациентов, включая назальную эндоскопию. [78]. Исследование GA<sup>2</sup>LEN показало, что существует выраженная связь ХРС с БА [79].

В слизистой оболочке полипа носа общий IgE часто значительно повышен, а стафилококковые энтеротоксины, специфичные к IgE, могут присутствовать независимо от общего или специфического IgE в сыворотке [80]. Роль IgA при ХРС на сегодняшний момент не до конца изучена, но повышенные уровни IgA часто обнаруживаются у пациентов с хроническим воспалением слизистой оболочки носа.

У пациентов с atopией и ПРС определяется локальная продукция IgE, что может быть проявлением воздействия причинно-значимого аллергена [81]. Но продукция IgE также присутствует у пациентов без atopии, следовательно, повышенные уровни IgE являются следствием других путей активации. [82] Цитокины ИЛ-25 и ИЛ-33 могут индуцировать IgE-опосредованное воспаление, стимулируя источник неТ-клеток для продукции ИЛ-4. Активация Т- и В-клеток суперантигенами, соответственно, является неспецифической и поликлональной и приводит к значительному выделению цитокинов. Полученный поликлональный IgE насыщает рецепторы на локальных тканевых тучных клетках, снижая эффект специфического IgE и аллергический иммунный ответ. Суперантигены искажают воспаление в направлении Th2-опосредованного воспаления [80, 83].

В настоящее время лечение ПРС предполагает консервативное лечение, но в большинстве случаев необходимо хирургическое вмешательство с помощью эндоскопической операции на околоносовых пазухах. Появляются новые варианты лечения, чтобы лучше контролировать болезнь, а именно иммунотерапия – это лечение моноАТ.

Медикаментозная терапия ХРС и ПРС часто требует сочетания локальной ирригации солевыми растворами, топических назальных кортикостероидов или пероральных кортикостероидов, а также назначения антибактериальных препаратов по медицинским показаниям.

Van Zele et al. [84] оценили эффекты пероральных глюкокортикостероидов в рандомизированном контролируемом исследовании, что показало значительное, но кратковременное влияние на размер полипа и носовые симптомы. Из-за быстрого рецидива назальных полипов они отметили, что лечение пероральными стероидами имеет ограниченную эффективность. Среди антибактери-

альных препаратов макролиды и доксициклин являются хорошим выбором, поскольку они обладают противовоспалительным действием. Макролиды, такие как эритромицин, кларитромицин и рокситромицин, действуют на нейтрофилы и эозинофилы, уменьшая повреждение тканей при хронической бактериальной колонизации. Семейство тетрациклиновых антибиотиков хорошо проникает в ткани дыхательных путей, имеет широкий спектр и особенно эффективно против *Staphylococcus aureus*. Эффект доксициклина был изучен Van Zele et al. [84] и имел значительный, хотя и более умеренный эффект по сравнению с действием пероральных глюкокортикостероидов. Эффект 3-недельного лечения доксициклином в дозе 100 мг/сут наблюдался в течение 12 недель, в то время как эффект постепенного снижения уровня лечения метилпреднизолоном в течение того же периода длился только в течение 8 недель.

По данным Gevaert et al. [85], при проведении рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у 24 пациентов с ПРС отмечалось значительное уменьшение назальных полипов и эндоскопической картины в группе, получавшей омализумаб, после 16 недель его применения по сравнению с группой плацебо и исходными характеристиками ( $-2,67$ ,  $p = 0,001$ ).

Группа ученых Penn and Mikula [86] провели ретроспективное исследование у 8 пациентов и оценили влияние омализумаба на рецидив назальных полипов после эндоскопической операции на околоносовых пазухах, используя компьютерную томографию околоносовых пазух носа и назальное эндоскопическое обследование. Состояние назальных полипов у пациентов, получавших омализумаб, стало значительно лучше, чем у пациентов группы сравнения.

Vennera Mdel et al. [87] описали клинический опыт применения омализумаба у 19 пациентов с назальными полипами. По результатам лечения они определили значительное уменьшение назальных полипов у всех пациентов по сравнению с исходными данными, а также констатировали отсутствие необходимости проведения хирургического лечения этим пациентам.

Пациентам с ПРС и коморбидной БА может быть рекомендована антиIgE-терапия, поскольку в этой субпопуляции часто присутствует высокий локальный IgE-ответ. Действительно, это лечение было успешным при ПРС и сопутствующей БА: оно приводило к снижению количества назальных полипов через 16 недель в группе омализумаба по сравнению с исходным уровнем [88].

Симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей значительно уменьшаются при антиIgE-терапии ПРС как у пациентов с атопией, так и без атопии. Эффективность терапии омализумабом вне зависимости от атопического статуса подчеркивает функциональность локальной продукции IgE. Этот результат отличается от результатов исследования Pinto et al. 2010 г. [89]. В этом исследовании эффект омализумаба определялся у пациентов с хроническим синуситом по сравнению с плацебо. Снижение воспаления в околоносовых пазухах было зарегистрировано с помощью компьютерной томографии

(КТ). Оценка эффективности терапии омализумабом проводилась также с использованием опросника SNOT-20, было зарегистрировано улучшение этого показателя, но без достоверной разницы с группой плацебо. Пациенты использовали интраназальные кортикостероиды, которые не пытались снизить. Из обоих исследований мы можем сделать вывод, что пациенты должны быть тщательно отобраны при рассмотрении лечения с применением таргетной терапии.

## ОМАЛИЗУМАБ И АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (АСИТ)

Основным методом лечения респираторной аллергии (включая АР и БА) является АСИТ [90, 91]. Это единственный этиопатогенетический и болезнь-модифицирующий метод терапии аллергии [92].

Омализумаб может быть эффективен для пациентов с неаллергической БА и с высоким уровнем общего IgE [90, 91], но аллергическая БА остается его основной мишенью.

Безопасность АСИТ ранее была основной проблемой из-за анафилактических реакций при подкожном способе введения лечебных аллергенов [93]. При таких ситуациях врач выбирает самую безопасную сублингвальную АСИТ либо полное прекращение АСИТ [94].

Значительная роль омализумаба была показана у пациентов с высоким риском системных реакций на АСИТ. У детей с тяжелой аллергической БА предварительное введение омализумаба и дальнейшая подкожная АСИТ способствовали хорошей безопасности и переносимости данного лечения [95, 102].

Casale и соавт. сообщили о пятикратном снижении риска анафилаксии, связанной с подкожной АСИТ, у 159 пациентов с АР, вызванным пылью амброзии [96]. Аналогичный результат был достигнут у 248 пациентов с аллергической БА, рандомизированных для лечения омализумабом или плацебо. У пациентов, получавших омализумаб, было значительно меньше системных аллергических реакций ( $p = 0,017$ ) на АСИТ, чем у пациентов, получавших плацебо. А 87,3% пациентов, получавших омализумаб, достигли целевой дозы поддерживающей АСИТ по сравнению с 72,1% пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,004$ ) [97].

У пациентов, проходящих АСИТ лечебными аллергенами из яда перепончатокрылых насекомых, прекращение лечения повышает риск развития жизнеугрожающих дальнейших реакций на укусы [98].

В большинстве исследований сообщалось о способности омализумаба обеспечивать толерантность к лечению у пациентов с повторными системными реакциями [99], а в некоторых неудачных случаях, вероятно, использовались недостаточные дозы омализумаба. Недавний отчет показал, что увеличение дозы омализумаба до 450 мг может обеспечить защиту от системных реакций у пациентов, которые не отвечают на стандартные дозы омализумаба [100].

Механизм действия комбинации омализумаба с оральная иммунотерапией (ОИТ) при пищевой аллергии

активно изучается. Одно клиническое исследование показало, что добавление омализумаба приводило к специфической десенсибилизации к введенной пище с исходным омализумаб-зависимым истощением аллерген-реактивных Т-клеток и последующим увеличением аллергенспецифических Т-регуляторных клеток, которые индуцировали изменение активности Th2-клеток [101]. Этот механизм действия, вероятно, не является единственным. Таким образом, ОИТ пищевой аллергии может дополняться омализумабом, а возможность использования омализумаба при других видах АСИТ продолжают изучать [103].

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) – это аллергическое бронхолегочное заболевание, вызванное гиперчувствительностью к грибам рода *Aspergillus* (чаще всего *Aspergillus fumigatus*). АБЛА иногда рассматривают как эндотип БА, основанный на специфических патофизиологических механизмах. В мире насчитывается более 4,8 млн пациентов с БА, имеющих АБЛА, но точная распространенность этого заболевания до сих пор неизвестна [104].

Рабочая группа Международного общества по микологии человека и животных определила распространенность сенсibilизации аспергилл у пациентов с БА от 5,5 до 38,5%, а распространенность АБЛА – от 2,5 до 22,3%, в то же время частота АБЛА, сочетанного с БА, – 8,4% [105].

Грибковые антигены из *A. fumigatus* вызывают ответ типа I (IgE-опосредованный), характерный для АБЛА. Ответы типа III (IgG-опосредованный иммунный комплекс) и типа IV (клеточно-опосредованный) также имеют значение, но инвазия ткани не происходит. Следовательно, уровень общего IgE обычно высокий при АБЛА [106, 107].

Системный обзор 102 случаев из 30 публикаций показал, что лечение омализумабом снижает уровень свободного IgE в сыворотке крови у пациентов с АБЛА, особенно у людей с базовыми уровнями IgE более 1000 МЕ/мл, а также уменьшает обострения БА [108].

Кроме того, ретроспективное исследование и рандомизированное исследование продемонстрировали, что омализумаб улучшил симптомы астмы и функцию легких у пациентов с БА и АБЛА. Однако для установления эффективности применения омализумаба при АБЛА необходимо проведение рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований.

## ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Пищевая аллергия является основной проблемой общественного здравоохранения, которая затрагивает от 6 до 8% всех детей и до 3% взрослых в развитых странах [109, 110]. Кроме того, распространенность аллергии на арахис заметно возросла за последнее десятилетие по неясным причинам [111]. Сейчас настало время для лечения пищевой аллергии – это не только отказ от употре-

бления продуктов, вызывающих аллергические реакции, но и фармакологическое лечение аллергических реакций на продукты, когда они возникают [108].

Пищевой аллергией являются иммуноопосредованные побочные реакции на различные продукты, которые могут включать немедленную IgE-опосредованную гиперчувствительность, отсроченную неIgE-опосредованную или смешанную реакцию с IgE-опосредованным и неIgE-опосредованным иммунными патологическими механизмами [112].

Наиболее распространенные пищевые аллергены: молоко, яйца, орехи, арахис, соевые бобы, пшеница, рыба, ракообразные и др. IgE-опосредованная пищевая аллергия может повлиять на любой возраст, оказывать влияние на качество жизни и может привести к очень серьезным фатальным реакциям, а также может иметь перекрестно-реактивный IgE-иммунный ответ на вдыхаемые аллергены [113].

Многие дети, страдающие БА, имеют пищевую аллергию и высокий риск по развитию тяжелой анафилаксии, которая может быть жизнеугрожающей, если течение БА не контролируется [114]. Известно, что реакции на пищевые продукты могут вызывать менее выраженные аллергические респираторные симптомы и приступ БА, к тому же пищевая аллергия не проявляется хроническими или изолированными респираторными симптомами.

Оральная иммунотерапия (ОИТ) более эффективна для лечения пищевой аллергии, но безопасность при ее проведении является основным ограничением из-за высокого риска побочных реакций [115].

Следовательно, для улучшения профиля безопасности ОИТ и повышения ее эффективности была внедрена адьювантная терапия с использованием омализумаба. Он был исследован в нескольких клинических исследованиях при тяжелой аллергии на арахис, аллергии на молоко, яйца и множественной пищевой аллергии со значительным клиническим улучшением как у взрослых, так и у детей [116–118].

Совместное использование омализумаба с ОИТ может улучшить протоколы ОИТ и ее результаты у пациентов с пищевой аллергией [119–122]. Этот эффект коррелировал с влиянием омализумаба на реактивность базофилов, которая играет жизненно важную роль на начальных стадиях аллергической реакции на пищевые продукты [120–122].

Кроме того, в нескольких исследованиях оценивалось влияние антиIgE-монотерапии у пациентов с пищевой аллергией. На втором этапе исследования было показано, что омализумаб значительно увеличивает толерантность пациентов с аллергией к арахису по сравнению с плацебо при пероральном приеме, хотя это исследование было рано завершено [123].

Плацебо-контролируемое исследование, оценивающее эффективность антиIgE-монотерапии у пациентов с аллергией на арахис, показало, что проблема порога чувствительности к арахису при оральном питании была практически разрешена с применением этой терапии [124].

## АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Атопический дерматит (АтД), АР и БА образуют триаду атопических заболеваний. АтД является одним из самых распространенных АЗ кожи [125, 126]. Эпидермальные и дермальные дендритные клетки экспрессируют рецепторы FcεRI с высокой аффинностью на своей клеточной поверхности. Было подсчитано, что примерно у одной трети молодых пациентов с АтД развивается БА [127]. Кроме того, была продемонстрирована значительная связь между тяжестью АтД и БА, а также продолжительностью повреждения кожных покровов [128].

В целом получены противоречивые данные по эффективности омализумаба при лечении АтД у пациентов с БА [129–133]. Более того, рекомендации по его применению в клинической практике для пациентов с АтД ожидают данных от более крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований [108, 131].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существует большой интерес к разработке новых лекарств или методов лечения, которые могли бы облегчить течение аллергических заболеваний, воздействуя на активность свободного и связанного IgE максимально безопасным, эффективным и удобным способом.

IgE является важной мишенью для лечения АЗ. Основным методом нейтрализации IgE является достижение специфического связывания свободного IgE в сыворотке крови для предотвращения его взаимодействия с рецепторами на клетках-мишенях, тем самым ингибируя аллерген-индуцированные ранние или поздние аллергические реакции.

Важно помнить, что показания к назначению омализумаба (Ксолар®) в настоящее время ограничиваются аллергической БА и хронической идиопатической крапивницей. Клинический опыт применения омализумаба в лечении аллергической БА не только приводит к контролю астмы, но и часто улучшает течение сочетанных заболеваний.

Благодаря результатам множества международных клинических исследований и метаанализов возможность использования омализумаба для лечения других АЗ становится все более очевидной.

На сегодняшний день из всех используемых препаратов моноАТ в области респираторной медицины максимальный клинический опыт применения имеет омализумаб, который также доказал свою безопасность в период лечения, прекращения терапии и отдаленном длительном наблюдении.



Поступила / Received 24.09.2019  
Отрецензирована / Review 14.10.2019  
Принята в печать / Accepted 18.10.2019

## Список литературы / References

- Warner J.O., Kaliner M.A., Crisci C.D., Del Giacco S., Frew A.J., Liu G.H., et al. Allergy practice worldwide: a report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;139:166–74. doi: 10.1159/000090502.
- Weinberg E.G. The WAO white book on allergy 2011-2012: review article. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2011;24(3):156–7.
- Pawankar R.C.G., Holgate S.T. World allergy organization (WAO) white book on allergy. *Update.* 2013;248. doi: 10.1186/1939-4551-6-3.
- Nitin J., Palagani R., Shradha N.H., Vaibhav J., Kowshik K., Manoharan R., et al. Prevalence, severity and risk factors of allergic disorders among people in south India. *Afr Health Sci.* 2016;16:201–209. doi: 10.4314/ahs.v16i1.27.
- Hannah J., Gould H.J., Sutton B.J. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:205–217. doi: 10.1038/nri2273.
- Siracusa M.C., Kim B.S., Spergel J.M., Artis D. Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:789–801. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.046.
- Cameron L., Christodoulou P., Lavigne F., Nakamura Y., Eidelman D., McEuen A., et al. Evidence for local eosinophil differentiation within allergic nasal mucosa: inhibition with soluble IL-5 receptor. *J Immunol.* 2000;164:1538–1545. doi: 10.4049/jimmunol.164.3.1538.
- Muramatsu M., Kinoshita K., Fagarasan S., Yamada S., Shinkai Y., Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell.* 2000;102:553–563. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00078-7.
- Pène J., Rousset F., Brière F., Chrétien I., Bonnefoy J.Y., Spits H., et al. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:6880–6884. doi: 10.1073/pnas.85.18.6880.
- Luger E.O., Fokuhl V., Wegmann M., Abram M., Tillack K., Achatz G., et al. Induction of long-lived allergen-specific plasma cells by mucosal allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:819–826.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.047.
- Erazo A., Kutchukhidze N., Leung M., Christ A.P., Urban J.F. Jr, Curotto de Lafaille M.A., et al. Unique maturation program of the IgE response in vivo. *Immunity.* 2007;26:191–203. doi: 10.1016/j.immuni.2006.12.006.
- Suh K.S., Park H.S., Nahm D.H., Kim Y.K., Lee Y.M., Park K. Role of IgG, IgA, and IgE antibodies in nasal polyp tissue: their relationships with eosinophilic infiltration and degranulation. *J Korean Med Sci.* 2002;17:375–380. doi: 10.3346/jkms.2002.17.3.375.
- Sheahan P., Ahn C.N., Harvey R.J., Wise S.K., Mulligan R.M., Lathers D.M., et al. Local IgE production in nonatopic nasal polyposis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;39(1):45–51. Available at: <https://europepmc.org/abstract/med/20122344>.
- Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol.* 1993;151(5):2623–2632. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8360482>.
- Corren J., Busse W., Meltzer E.O., Mansfield L., Bensch G., Fahrenholz J., et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4/alpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:788–96. doi: 10.1164/rccm.200909-1448oc.
- Incorvaia C., Mauro M., Riarlo-Sforza G.G., Frati F., Tarantini F., Caserini M. Current and future applications of the anti-IgE antibody omalizumab. *Biologics.* 2008;2(1):67–73. doi: 10.2147/btt.s1800.
- Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368:2455–66. doi: 10.1056/nejmoa1304048.
- Kimura S., Pawankar R., Mori S., Nonaka M., Masuno S., Yagi T., et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:186–93. doi: 10.4168/aaair.2011.3.3.186.
- Gauvreau G.M., O'Byrne P.M., Boulet L.P., Wang Y., Cockcroft D., Bigler J., et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med.* 2014;370:2102–2110. doi: 10.1056/nejmoa1402895.
- Zheng L., Li B., Qian W., Zhao L., Cao Z., Shi S., et al. Fine epitope mapping of humanized anti-IgE monoclonal antibody omalizumab. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375:619–622. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.055.
- Eggel A., Baravalle G., Hobi G., Kim B., Buschor P., Forrer P., et al. Accelerated dissociation of IgE-FcεpsilonRI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1709–19 e1708. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.005.

22. Chang T.W., Wu P.C., Hsu C.L., Hung A.F. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol.* 2007;93:63–119. doi: 10.1016/s0065-2776(06)93002-8.
23. Holgate S., Bousquet J., Wenzel S., Fox H., Liu J., Castellsague J. Efficacy of omalizumab, all anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curt Med Res Opin.* 2001;17(4):233–40. doi: 10.1185/030079901753403126.
24. Zhou B., Lin B., Li J., Qian W., Hou S., Zhang D., et al. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of CMAB007, a humanized anti-immunoglobulin E monoclonal antibody, in healthy Chinese subjects. *mAbs.* 2012;4:110–19. doi: 10.4161/mabs.4.1.18349.
25. Kawakami T., Blank U. From IgE to omalizumab. *J Immunol.* 2016;197:4187–4192. doi: 10.4049/jimmunol.1601476.
26. Tonacci A., Billeci L., Pioggia G., Navarra M., Gangemi S. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic urticaria: systematic review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2017;37:464–480. doi: 10.1002/phar.1915.
27. Lustgarten J., Eshhar Z. Specific elimination of IgE production using T-cell lines expressing chimeric T-cell receptor genes. *Eur J Immunol.* 1995;25:2985–2991. doi: 10.1002/eji.1830251041.
28. Jardieu P.M., Fick R.B. IgE inhibition as a therapy for allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;118(2–4):112–115. doi: 10.1159/000024043.
29. Holgate S., Casale T., Wenzel S., Bousquet J., Deniz Y., Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:459–465. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053.
30. Cox L., Platts-Mills T.A., Finegold I., et al; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1373–1377. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.032.
31. Nopp A., Johansson S.G., Adéyoyin J., Ankerst J., Palmqvist M., Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* 2010;65(1):56–60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x.
32. Ledford D., Busse W., Trzaskoma B., et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):162–169.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
33. Domingo C., Pomares X., Navarro A., et al. A step-down protocol for treatment in oral corticosteroid dependent allergic asthma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(2):339–348. doi: 10.1111/bcp.13453.
34. Vennera Mdel C., Valero A., Uria E., Forne C., Picado C. Cost-effectiveness analysis of omalizumab for the treatment of severe persistent asthma in real clinical practice in Spain. *Clin Drug Invest.* 2016;36(7):567–578. doi: 10.1007/s40261-016-0402-2.
35. Suzuki C., Lopes da Silva N., Kumar P., Pathak P., Ong S.H. Cost-effectiveness of omalizumab add-on to standard-of-care therapy in patients with uncontrolled severe allergic asthma in a Brazilian healthcare setting. *J Med Econ.* 2017;20(8):832–839. doi: 10.1080/13696998.2017.1333513.
36. Zafari Z., Sadatsafavi M., Mark FitzGerald J.; Canadian Respiratory Research Network. Canadian Respiratory Research Network. Cost-effectiveness of tiotropium versus omalizumab for uncontrolled allergic asthma in US. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018;30:16–3. doi: 10.1186/s12962-018-0089-8.
37. Global Initiative for Asthma Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> Accessed May 13, 2018.
38. Zafari Z., Sadatsafavi M., Marra C.A., Chen W., FitzGerald J.M. Cost-Effectiveness of bronchial thermoplasty, omalizumab, and standard therapy for moderate-to-severe allergic asthma. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146003. doi: 10.1371/journal.pone.0146003.
39. Tatar M., Sezen S., Senturk A., Balp M.M., Saylan M., Keskinaslan A. Costeffectiveness of omalizumab in chronic idiopathic urticarial refractory to H1-antihistamines in Turkey. *Value Health.* 2014;17(7):A604. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2101.
40. Alhossan A., Lee C.S., MacDonald K., Abraham I. «Real-life» Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1362–1370.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.002.
41. Lai T., Wang S., Xu Z. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;3(5):8191. doi: 10.1038/srep08191.
42. Walker S., Monteil M., Phelan K., Lasserson T.J., Walters E.H. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(2):CD003559. doi: 10.1002/14651858.cd003559.pub3.
43. Siergiejko Z., Świebocka E., Smith N., et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(11):2223–2228. doi: 10.1185/03007995.2011.620950.
44. Domingo C., Moreno A., Jose Amengual M., Montyn C., Suñez D., Pomares X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):45–53. doi: 10.1185/03007995.2010.536208.
45. Barnes N., Menzies-Gow A., Mansur A.H., et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma.* 2013;50(5):529–536. doi: 10.3109/02770903.2013.790419.
46. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R., Georgiou P., Peachey G., Bruce J. The eXpeRience registry: the «real-world» effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med.* 2013;107(8):1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
47. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003559. doi: 10.1002/14651858.cd003559.pub4.
48. Cardet J.C., Casale T.B. New insights into the utility of omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):923–936. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.016.
49. Zhao Z.-T. et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742–1750. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342.
50. Tharp M.D. et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of «real-world» evidence. *JAMA dermatology.* 2019;155(1):29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447.
51. Marzano A.V., Genovese G., Casazza G., Fierro M.T., Dapavo P., Crimi N., et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;33(5):918–924. doi: 10.1111/jdv.15350.
52. Asero R., Marzano A.V., Ferrucci S., Cugno M. Elevated baseline D-dimer plasma levels are associated with a prompt response to omalizumab in patients with severe CSU. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1740–1742. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.009.
53. Maurer M., Metz M., Brehler R., Hillen U., Jakob T., Mahler V., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:638–49. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032.
54. Gericke J., Metz M., Ohanyan T., Weller K., Altrichter S., Skov P.S., et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1059–61.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.047.
55. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy.* 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
56. Pawankar R., Mori S., Ozu C., Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy.* 2011;1:157–67. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.3.157.
57. Phillips K.M., Hoehle L.P., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Association of severity of chronic rhinosinusitis with degree of comorbid asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:651–654. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.439.
58. Leynaert B., Neukirch F., Demoly P., Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:S201–5. doi: 10.1067/mai.2000.110151.
59. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368:733–743. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69283-0.
60. Bousquet J., Vignola A.M., Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy.* 2003;58:691–706. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00105.x.
61. Simons F.E. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:534–540. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70320-9.
62. Vignola A.M., Chanez P., Godard P., Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy.* 1998;53:833–839. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03988.x.
63. Ziyab A.H. Prevalence and risk factors of asthma, rhinitis, and eczema and their morbidity among young adults in Kuwait: a cross-sectional study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–10. doi: 10.1155/2017/2184193.
64. Grossman J. One airway, one disease. *Chest.* 1997;111:115–65. doi: 10.1379/chest.111.2\_supplement.115.
65. Brito Rde C., da Silva G.A., Motta M.E., Brito M.C. The association of rhinoconjunctivitis

- and asthma symptoms in adolescents. *Rev Port Pneumol.* 2009;15:613-28. doi: 10.1016/s2173-5115(09)70137-x.
66. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:253-259. doi: 10.1067/mai.2000.108310.
  67. Casale T.B., Condemni J., LaForce C., Nayak A., Rowe M., Watrous M., et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:2956-2967. doi: 10.1001/jama.286.23.2956.
  68. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J., Boulet L.P., Hedgecock S., Blogg M., et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004;59:709-717. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x.
  69. Tabbara K.F. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol.* 1999;34:88-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10321319>.
  70. Vichyanond P., Pacharn P., Pleyer U., Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:314-22. doi: 10.1111/pai.12197.
  71. Bonini S., Bonini S., Lambiasi A., Marchi S., Pasqualetti P., Zuccaro O., et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with longterm follow-up. *Ophthalmology.* 2000;107:1157-63. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00092-0.
  72. Sánchez J., Cardona R. Omalizumab. An option in vernal keratoconjunctivitis? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40:319-20. doi: 10.1016/j.aller.2011.08.002.
  73. de Klerk T.A., Sharma V., Arkwright P.D., Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS.* 2013;17:305-6. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.12.153.
  74. Doan S., Amat F., Gabison E., Saf S., Cochereau I., Just J. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther.* 2017;6:195-206. doi: 10.1007/s40123-016-0074-2.
  75. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50:1-12. doi: 10.4193/rhino50e2.
  76. Bachert C., Zhang L., Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1431-1440. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.010.
  77. Tomassen P., Vandeplas G., Van Zele T., Cardell L.O., Arebro J., Olze H., et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1449-1456.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
  78. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5:202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
  79. Jarvis D., Newson R., Lotvall J., Hastan D., Tomassen P., Keil T., et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67:91-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.
  80. Bachert C., Gevaert P., Holtappels G., Johansson S.G., van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:607-614. doi: 10.1067/mai.2001.112374.
  81. Kang J.W., Nahm D.H., Suh K.S., Kim H.Y., Park H.S. Local production of specific IgE antibody to house dust mite in nasal polyp tissues. *J Asthma Allergy Clin Immunol.* 1998;18:426-433.
  82. Ying S., Humbert M., Meng Q., Pfister R., Menz G., Gould H.J., et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:686-692. doi: 10.1067/mai.2001.114339.
  83. Zhang N., Holtappels G., Gevaert P., Patou J., Dhaliwal B., Gould H., et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy.* 2011;66:141-148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02448.x.
  84. Van Zele T., Gevaert P., Holtappels G., Beule A., Wormald P.J., Mayr S., et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1069-1076.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.020.
  85. Gevaert P., Calus L., Van Zele T., Blomme K., De Ruyck N., Bauters W., et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:110-116.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.
  86. Penn R., Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol.* 2007;21:428-432. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3060.
  87. Vennera Mdel C., Picado C., Mullol J., Alobid I., Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax.* 2011;66:824-825. doi: 10.1136/thx.2010.152835.
  88. Gevaert P., Calus L., Van Zele T., Blomme K., De Ruyck N., Bauters W., et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:110-116.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.
  89. Pinto J.M., Mehta N., DiTineo M., Wang J., Baroody F.M., Naclerio R.M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2010;48:318-324. doi: 10.4193/rhin09.144.
  90. Garcia G., Magnan A., Chiron R., et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest.* 2013;144(2):411-419. doi: 10.1378/chest.12-1961.
  91. Domingo C., Pomares X., Angril N., Rudi N., Amengual M.J., Mirapeix R.M. Effectiveness of omalizumab in non-allergic severe asthma. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(1):45-53.
  92. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):558-562. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4.
  93. James C., Bernstein D.I. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(1):55-59. doi: 10.1097/aci.0000000000000335.
  94. Normansell R., Kew K.M., Bridgman A.L. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD011293. doi: 10.1002/14651858.cd011293.pub2.
  95. Lambert N., Guiddir T., Amat F., Just J. Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):829-832. doi: 10.1111/pai.12306.
  96. Casale T.B., Busse W.W., Kline J.N., et al; Immune Tolerance Network Group. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):134-140. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.036.
  97. Massanari M., Nelson H., Casale T., et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):383-389. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.022.
  98. Dantzer J.A., Wood R.A. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(3):232-240. doi: 10.1111/cea.13084.
  99. Incorvaia C., Mauro M., Gritti B.L., Makri E., Ridolo E. Venom immunotherapy in patients with allergic reactions to insect stings. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(1):53-59. doi: 10.1080/1744666x.2018.1413350.
  100. Boni E., Incorvaia C., Mauro M. Dose-dependence of protection from systemic reactions to venom immunotherapy by omalizumab. *Clin Mol Allergy.* 2016;14:14. doi: 10.1186/s12948-016-0051-2.
  101. Abdel-Gadir A., Schneider L., Casini A., et al. Oral immunotherapy with omalizumab reverses the Th2 cell-like programme of regulatory T cells and restores their function. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(7):825-836. doi: 10.1111/cea.13161.
  102. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии на фоне приема препарата Омализумаб у пациентов с atopическими заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии.* 2008;7(3):44-51. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1397>.
  103. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Возможности комбинированного применения аллерген-специфической иммунотерапии с параллельным введением анти-IgE-антител в лечении пациентов с atopическими заболеваниями. *Российский аллергологический журнал.* 2008;2:17-27. Режим доступа: <http://rusalljournal.ru/journal/pdf/2008/2008-2/2-2008.pdf>.
  104. Ilyina N.I., Kurbaicheva O.M., Pavlova K.S. Whether combination of anti-IgE antibody treatment with ASIT can lower the risk of systemic side reactions? *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergy Journal.* 2008;2:17-27. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/journal/pdf/2008/2008-2/2-2008.pdf>.
  105. Shah A., Panjabi C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a perplexing clinical entity. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:282-97. doi: 10.4168/air.2016.8.4.282.
  106. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A., Gupta D., Meis J.F., Guleria R., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and

- classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:850-873. doi: 10.1111/cea.12141.
106. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:936-944.
  107. Hoyt A.E., Borish L., Gurrola J., Payne S. Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:599-604. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.010.
  108. Humbert M., Bousquet J., Bachert C., Palomares O., Pfister P., Kottakis I., Jaumont X., Thomsen S.F., Papadopoulos N.G. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1418-1429. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.030.
  109. Eigenmann P.A., Beyer K., Wesley Burks A., et al. New visions for food allergy: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(19):26-39. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00765.x.
  110. Sicherer S.H. Food allergy. *Mt Sinai J Med*. 2011;78:683-696. doi: 10.1002/msj.20292.
  111. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:291-307; quiz 8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
  112. Tordesillas L., Berin M.C., Sampson H.A. Immunology of food allergy. *Immunity*. 2017;47:32-50. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.004.
  113. Mills E.N., Mackie A.R., Burney P., Beyer K., Frewer L., Madsen C., et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy*. 2007;62:717-722. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01425.x.
  114. Wang J., Liu A.H. Food allergies and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:249-254. doi: 10.1097/aci.0b013e3283464c8e.
  115. Begin P., Chinthrajah R.S., Nadeau K.C. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2295-2302. doi: 10.4161/hv.29233.
  116. Nadeau K.C., Kohli A., Iyengar S., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody-adjunctive treatment for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32:111-133. doi: 10.1016/j.iacl.2011.11.004.
  117. Umetsu D.T., Rachid R., Schneider L.C. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody treatment for food allergy. *World Allergy Organ J*. 2015;8:20. doi: 10.1186/s40413-015-0070-3.
  118. Andorf S., Purington N., Block W.M., Long A.J., Tupa D., Brittain E., et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:85-94. doi: 10.1016/s2468-1253(17)30392-8.
  119. Labrosse R., Graham F., Des Roches A., Begin P. The use of omalizumab in food oral immunotherapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65:189-99. doi: 10.1007/s00005-016-0420-z.
  120. Frischmeyer-Guerrero P.A., Masilamani M., Gu W., Brittain E., Wood R., Kim J., et al. Mechanistic correlates of clinical responses to omalizumab in the setting of oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1043-1053.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.028.
  121. Savage J.H., Courneya J.P., Sterba P.M., Macglashan D.W., Saini S.S., Wood R.A. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1123-1129.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.039.
  122. Rafi A., Do L.T., Katz R., Sheinkopf L.E., Simons C.W., Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:76-83. doi: 10.2500/aap.2010.31.3304.
  123. Sampson H.A., Leung D.Y., Burks A.W., Lack G., Bahna S.L., Jones S.M., et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1309-13010.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.051.
  124. Leung D.Y., Sampson H.A., Yunginger J.W., Burks A.W. Jr, Schneider L.C., Wortel C.H., et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348:986-993. doi: 10.1056/nejmoa022613.
  125. Galli E., Gianni S., Auricchio G., Brunetti E., Mancino G., Rossi P. Atopic dermatitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:540-3. doi: 10.2500/aap.2007.28.3048.
  126. Eichenfield L.F., Hanifin J.M., Beck L.A., Lemanske R.F. Jr, Sampson H.A., Weiss S.T., et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111:608-616. doi: 10.1542/peds.111.3.608.
  127. van der Hulst A.E., Klip H., Brand P.L. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:565-569. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.042.
  128. Celakovská J., Buka C.J. The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis, and the duration of atopic dermatitis. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016;7:8-13. doi: 10.2500/ar.2016.7.0144.
  129. Iyengar S.R., Hoyte E.G., Loza A., Bonaccorso S., Chiang D., Umetsu D.T., et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162:89-93. doi: 10.1159/000350486.
  130. Heil P.M., Maurer D., Klein B., Hultsch T., Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:990-998. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07497.x.
  131. Holm J.G., Agner T., Sand C., Thomsen S.F. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol*. 2017;56:18-26. doi: 10.1111/ijd.13353.
  132. Chan S., Cornelius V., Chen T., Radulovic S., Wan M., Jahan R., et al. Atopic Dermatitis Anti-IgE Paediatric Trial (ADAPT): the role of anti-IgE in severe paediatric eczema: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18:136. doi: 10.1186/s13063-017-1809-7.
  133. Sheinkopf L.E., Rafi A.W., Do L.T., Katz R.M., Klaustermeyer W.B. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:530-537. doi: 10.2500/aap.2008.29.3160.

### Информация об авторах:

**Курбачёва Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением «Бронхиальная астма» клиники, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**Галицкая Мариола Александровна**, аспирант, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru

### Information about the authors:

**Oksana M. Kurbacheva**, Dr. of Sci. (Med), professor, Head of Bronchial Asthma Department, Federal State Budgetary Institution «State Scientific Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**Mariola A. Galitskaya**, postgraduate student, junior researcher, Federal State Budgetary Institution «State Scientific Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru

## Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения

**Н.М. Ненашева**, ORCID: 0000-0002-3162-2510, e-mail: 1444031@gmail.com

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

### Резюме

Настоящая статья посвящена основным характеристикам тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и ее гетерогенности, в частности охарактеризована Т2-астма и представлена роль основных цитокинов, формирующих Т2-воспаление. Основной акцент сделан на роли ИЛ-4 и ИЛ-13 в патогенезе БА как ключевых цитокинов в запуске и поддержании Т2-воспаления, а также на новой биологической молекуле – моноклональном антителе – дупилумабе, направленном на  $\alpha$ -субъединицу рецептора ИЛ-4 и блокирующем тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13. Дупилумаб был недавно зарегистрирован в нашей стране для лечения средне-тяжелой и ТБА, а также среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита. В статье представлена клиническая эффективность и переносимость дупилумаба у пациентов со среднетяжелой и ТБА.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, фенотипы и эндотипы астмы, Т2-астма, интерлейкин-4, интерлейкин-13, дупилумаб

**Для цитирования:** Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2019;(15):50-61. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-50-61.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Biological treatment of severe asthma: new objectives and new treatment options

**Natal'ya M. Nenasheva**, ORCID: 0000-0002-3162-2510, e-mail: 1444031@gmail.com

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

### Abstract

This article is devoted to the main characteristics of severe bronchial asthma (SBA) and its heterogeneity, in particular, T2 asthma is characterized and the role of the main cytokines forming T2-inflammation is presented. The main emphasis is made on the role of the IL-4 and IL-13 in the pathogenesis of AD as the key cytokines in the initiation and maintenance of T2-inflammation, as well as on a new biological molecule – monoclonal antibody – dupilumab, directed to the  $\alpha$ -subunit of IL-4 receptor, thus blocking the pathways of IL-4 and IL-13. Dupilumab has recently been registered in our country for the treatment of moderate and severe BA, as well as moderate and severe atopic dermatitis. The article presents the clinical efficacy and tolerability of dupilumab in patients with moderate and severe BA.

**Keywords:** severe bronchial asthma, asthma phenotypes and endotypes, T2 asthma, interleukin-4, interleukin-13, dupilumab

**For citation:** Nenasheva N.M. Biological therapy of severe asthma: new targets and new treatment options. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):50-61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-50-61.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

### ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является распространенным и гетерогенным заболеванием. Гетерогенность БА проявляется в возрасте ее дебюта (БА с ранним дебютом отличается от поздней астмы), этиологических триггерах (аллергены, респираторные вирусы, физическая нагрузка у элитных спортсменов и др.), по типу воспаления в дыхательных путях (эозинофильное, нейтрофильное, малогранулоцитарное), течению – от легкого интермиттирующего до тяжелого персистирующего, наконец, в ответе на терапию. Гетерогенность БА стала понятна довольно давно и нашла свое отражение в первых классификациях: экзо-

генная и эндогенная БА (Rackemann F.M., 1921); атопическая и инфекционно-аллергическая БА (Адо А.Д. и Булатов П.К., 1969). Более современная классификация, которая учитывала фенотипические характеристики БА, была предложена Федосеевым Г.Б. в 1972 г. Важно, что уже тогда Федосеев и другие исследователи отмечали, что различные типы БА требуют разных подходов к терапии.

Современная цель терапии БА – достижение контроля симптомов и предотвращение обострений. Несмотря на понимание гетерогенности БА, современная ступенчатая фармакотерапия астмы основывается на принципе «один размер подходит всем». Основу контролирующей фармакотерапии БА составляют ингаляционные глюкокортикосте-

роиды (ИГКС) в виде монотерапии или в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). И надо сказать, что большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на эту традиционную терапию и при условии соблюдения оптимальной приверженности и адекватной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль заболевания. Однако существует не очень большая (3–10%) часть больных, которые имеют тяжелую БА [1–3]. Для этих пациентов унифицированный принцип лечения не приносит должной пользы. Они, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений БА, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Именно тяжелая БА поглощает 50% всех экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [1–3]. Долгое время для этих пациентов единственной возможностью было применение оральных кортикостероидов (ОКС) для поддерживающей терапии и избегания обострений БА. Однако в настоящее время ситуация кардинальным образом изменилась, ибо появились генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) для лечения тяжелой БА. В настоящее время в мире, в том числе в нашей стране, уже зарегистрированы 5 ГИБП для лечения тяжелой БА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб. Однако применение этих таргетных препаратов требует строгого отбора пациентов, чтобы получить оптимальный ответ на лечение. Существующая биологическая терапия БА направлена против основных провоспалительных цитокинов или иммуноглобулина E (IgE), участвующих в формировании и персистенции эозинофильного T2-воспаления у пациентов с тяжелой БА. Однако тяжелая БА (ТБА) тоже гетерогенна, и не для всех фенотипов ТБА пока существует таргетная терапия, поэтому определить подходящего пациента и подобрать нужный ему ГИБП является довольно сложной задачей, требующей знания фенотипической гетерогенности ТБА, биомаркеров разных фенотипов ТБА, механизма действия различных молекул ГИБП, их клинической эффективности и профиля безопасности. В настоящей статье обсуждаются основные характеристики ТБА и ее гетерогенность, в частности охарактеризована T2-астма и представлена роль основных цитокинов, формирующих T2-воспаление. Основной акцент сделан на роли ИЛ-4 и ИЛ-13 в патогенезе БА как ключевых цитокинов в запуске и поддержании T2-воспаления, а также на новой биологической молекуле моноклонального антитела – дупилумабе, направленном на  $\alpha$ -субъединицу рецептора ИЛ-4 и блокирующем тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13. Дупилумаб был недавно зарегистрирован в нашей стране для лечения среднетяжелой и ТБА, а также средне-тяжелого и тяжелого атопического дерматита.

## ТЯЖЕЛАЯ БА

Прежде чем рассматривать биологическую терапию пациенту с ТБА, нужно подтвердить, что у пациента тяжелая астма и вообще имеется астма. Хотя это может показаться курьезом, но в действительности исследования

показывают, что довольно значительная часть пациентов, которые считались пациентами с тяжелой астмой, вообще не имеют диагноза БА. Так, в недавнем исследовании, выполненном в Канаде, среди 701 пациента, получавшего лечение по поводу астмы различной степени тяжести, у 31,1% пациентов этот диагноз не подтвердился при тщательном обследовании в специализированной клинике [4]. Поэтому необходимо убедиться, что симптомы и функциональные нарушения связаны именно с БА, а не с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или эмфиземой или не обусловлены низкой приверженностью лечению, неправильной техникой ингаляции. Сопутствующие заболевания также могут повлиять на течение БА и эффективность проводимой противоастматической терапии. Хронический риносинусит с полипами или без усугубляет течение БА, но может быть дополнительным критерием в пользу выбора биологической терапии, если пациент страдает полипозным риносинуситом. Дисфункцию голосовых связок часто трудно диагностировать и дифференцировать от БА, учитывая, что пациент может иметь оба заболевания. Рефлюкс-эзофагит часто сосуществует с астмой и также может ухудшать симптомы БА. Наконец, приблизительно 20% пациентов с астмой курят, что также может способствовать тяжести заболевания и снижению ответа на ИГКС у этих пациентов [3].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА (2019)<sup>1</sup>, а также GINA-2019 и карманному руководству GINA по диагностике и лечению трудной для лечения и тяжелой БА, *трудная для лечения БА* – это астма, которая не контролируется, несмотря на лечение на ступени 4 или 5 по GINA (например, ИГКС в средней или высокой дозе со вторым контроллером (ДДБА или АЛТР); поддерживающая терапия ОКС), или для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений [1, 5]. Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, или из-за неправильного диагноза; *тяжелая астма* является подгруппой трудно поддающейся лечению астмы и означает ту астму, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС или ОКС уменьшаются. Таким образом, в настоящее время тяжелая астма является ретроспективным диагнозом. Ее иногда называют «тяжелой рефрактерной астмой», поскольку она характеризуется относительной устойчивостью к высоким дозам ИГКС. Однако с появлением биологической терапии слово «рефрактерная» больше не подходит для характеристики заболевания [4].

Результаты отечественных исследований, проведенных ранее, показывают довольно высокую частоту ТБА среди пациентов в нашей стране: 5–20% случаев у взрос-

<sup>1</sup> Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, РРО 2019. Режим доступа: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf).

лых<sup>2</sup>; до 30% у подростков и около 10% у детей [6–9]. Однако, скорее всего, существенная часть этих пациентов имели трудную для лечения БА, т. к., по данным международных исследований, 3–10% пациентов соответствуют критериям тяжелой БА [1–3, 5, 10]. В настоящее время в РФ по инициативе Российского респираторного общества проводится исследование по регистру пациентов с ТБА, которое позволит оценить распространенность ТБА, выявить основные фенотипы заболевания, а также особенности проводимого лечения и уровень контроля у пациентов, что, в свою очередь, будет способствовать оптимизации лечения ТБА, в том числе с помощью ГИБП.

### ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТЯЖЕЛОЙ БА И Т2-АСТМА

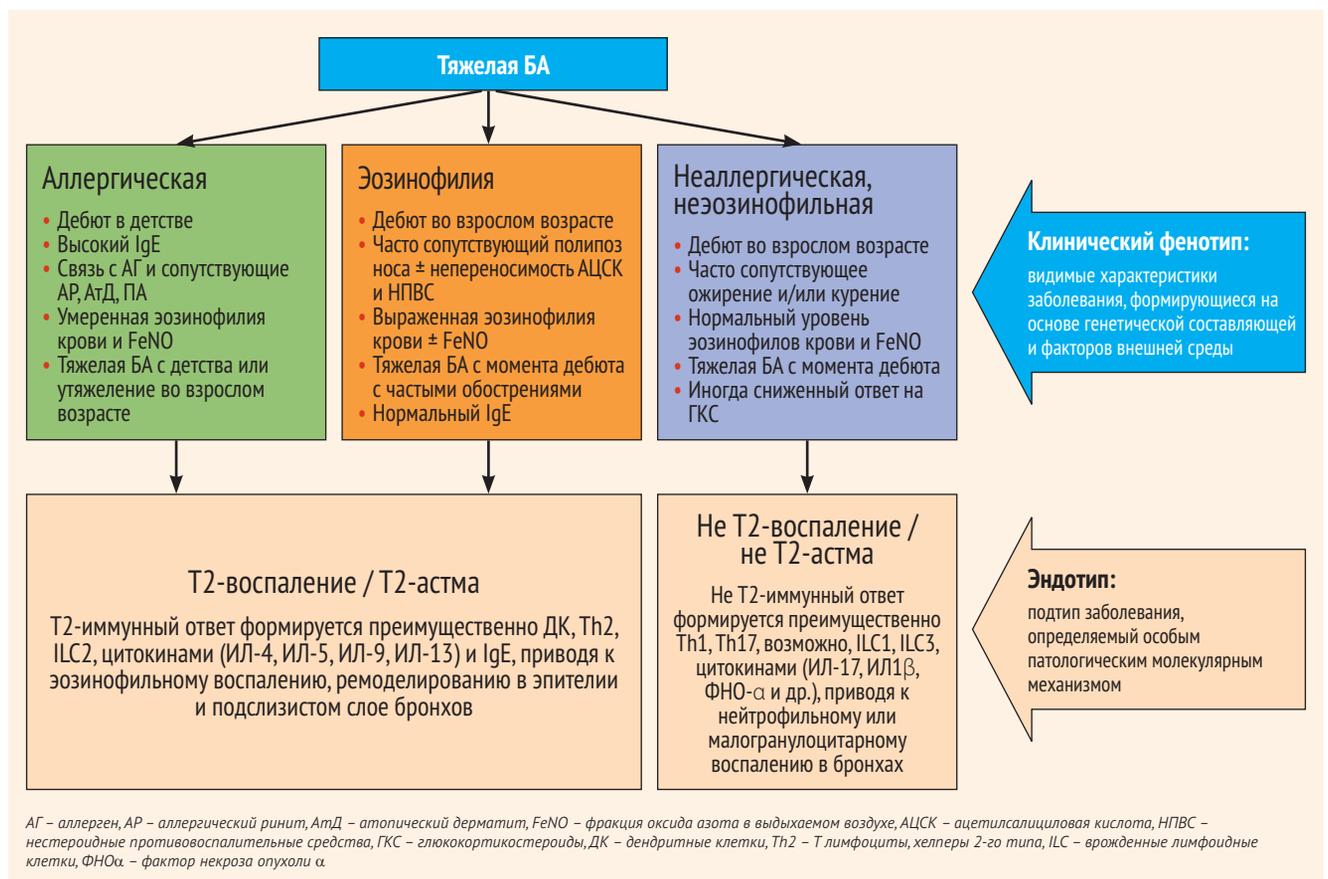
Тяжелая БА, так же как и вся астма, гетерогенна, что продемонстрировали недавно проведенные кластерные анализы, выполненные в когортах пациентов с ТБА [11, 12]. В исследовании Британского торакального общества кластерный анализ, проведенный среди пациентов, включенных в регистр тяжелой резистентной БА, выявил 5 кластеров. Кластер 1 (34%) представлял пациентов с ато-

пической БА с ранним началом, высокой частотой обострений, низкой функцией легких, но выраженной обратимостью бронхиальной обструкции; кластер 2 (21%) включал пациентов с ожирением и поздней БА, частыми обострениями и почти нормальной функцией легких; кластер 3 (15%) – пациенты с наименее тяжелой неатопической БА, редкими обострениями и нормальной функцией легких; кластер 4 (15%) включал пациентов с поздней БА, эозинофилией периферической крови и частыми обострениями; пациенты кластера 5 (15%) характеризовались низкой функцией легких и значительной фиксированной обструкцией дыхательных путей, но не частыми обострениями [12]. Однако эндотипы или молекулярная основа для каждого из этих фенотипических кластеров остаются не до конца выясненными. Учитывая, что пациенты с тяжелой астмой могут быть фенотипически похожими, но могут иметь разные ответы на таргетные биологические препараты или системные кортикостероиды, понимание лежащих в основе БА эндотипов может помочь врачам-специалистам идентифицировать больных, которые, скорее всего, получают максимальную пользу от того или иного биологического препарата и смогут избежать назначения оральных ГКС.

На рисунке 1 представлены основные фенотипы и эндотипы ТБА. Выявление патобиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА, или так

<sup>2</sup> GfK. Изучение поведения врачей при лечении пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). 2018. Режим доступа: [https://www.gfk.com/fileadmin/user\\_upload/dyna\\_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc](https://www.gfk.com/fileadmin/user_upload/dyna_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc) [Accessed 6 March, 2019].

● **Рисунок 1.** Основные фенотипы и эндотипы тяжелой БА  
 ● **Figure 1.** Main phenotypes and endotypes of severe AD



называемых эндотипов БА – насущная задача в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой БА. Согласно определению G.P. Anderson [13], эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным, или отличительным функциональным, или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов. Для изучения молекулярных эндотипов БА исследовали экспрессию генов основных суррогатных маркеров ИЛ-13/ИЛ-4 цитокинов Th2-воспаления (CLCA1, периостин и серпин B2) эпителиальными клетками слизистой бронхов, которые получали с помощью бронхоскопии и биопсии слизистой бронхов «наивных», т.е. не получающих противовоспалительной антиастматической терапии, больных легкой и среднетяжелой БА и здоровых людей (контрольная группа) [14, 15]. Как показало данное исследование, около половины больных БА имели высокий уровень экспрессии этих генов, тогда как остальные – такой же, как у здоровых субъектов. Дальнейшее исследование генов интерлейкинов (ИЛ)-13 и ИЛ-5 с помощью количественной полимеразной цепной реакции подтвердило гипотезу, что популяция больных БА гетерогенна: часть имеет высокую степень Th2-воспаления в слизистой, тогда как другие – низкую выраженность Th2-воспаления. Помимо Th2-лимфоцитов, в формировании эозинофильного воспаления при БА принимают участие недавно открытые клетки врожденного иммунитета – ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа), которые, как и Th2-лимфоциты, в избыточном количестве генерируют цитокины T2-профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Таким образом, название этого типа воспаления и эндотипа БА было изменено с Th2, что подразумевало продукцию этих цитокинов исключительно Th2-лимфоцитами, на воспаление 2-го типа (T2-воспаление), которое, соответственно, лежит в основе T2-астмы. Как видно из рисунка 1, в основе аллергической БА, поздней эозинофильной, в т.ч. аспириновой, БА лежит преимущественно T2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, астмы курильщиков и БА с очень поздним дебютом составляет не T2-воспаление.

Как свидетельствуют исследования, большая часть больных тяжелой БА относится к T2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей. Так, по данным отечественных исследователей Сергеевой Г.Р., Емельянова А.В. и соавт., полученным в 2015 г., у 77% больных тяжелой БА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [16]. В структуре тяжелой неконтролируемой БА частота эозинофильного фенотипа воспаления достаточно высока. По данным цитологического анализа образцов мокроты больных тяжелой неконтролируемой БА из Бельгийского регистра выявлено, что 55% пациентов характеризуются эозинофильным типом воспаления дыхательных путей (эозинофилы  $\geq 3\%$ ), у 21% больных определяется нейтрофильный фенотип (нейтрофилы  $\geq 76\%$ ), у 18% – малогранулоцитарный и у 6% – смешанный фенотип воспаления дыхательных путей (эозинофилы  $\geq 3\%$  и нейтрофилы

$\geq 76\%$ ) [17]. В этом же исследовании были представлены критерии, определяющие фенотипы с высоким уровнем воспаления 2-го типа и с низким уровнем T2-воспаления, определяемые как число эозинофилов в мокроте 3% или наличие FeNO 27 ppb и количества эозинофилов в крови 188 клеток/мкл. Согласно этому критерию, 57% пациентов в Бельгийском регистре тяжелой астмы имели эозинофильную (2-го типа) астму и 43% имели неэозинофильную (не 2-й тип) астму [17].

Эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью симптомов, наличием атопии, иногда – поздним развитием заболевания и сниженным ответом/отсутствием ответа на лечение ГКС. Пациенты с эозинофильным воспалением дыхательных путей склонны к тяжелой, плохо контролируемой БА с частыми и тяжелыми обострениями. Развитие обострения является самым плохим исходом БА. Частота обострений является значимым предиктором прогрессивного снижения функции легких у больных БА. Даже одно тяжелое обострение БА в год было связано с более выраженным ежегодным снижением ОФВ<sub>1</sub> на 30,2 мл по сравнению с ОФВ<sub>1</sub> пациентов, не отмечавших обострения [18].

Биомаркерами T2-астмы являются IgE, эозинофилы крови и/или мокроты, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и периостин. Определение содержания эозинофилов в крови не имеет диагностического значения при БА, но может служить суррогатным прогностическим биомаркером для выбора терапии у пациентов с БА, в основе которой лежит воспаление 2-го типа, то есть у пациентов с аллергической и эозинофильной БА. Недавнее исследование, проведенное на большой когорте в Великобритании, показало, что у пациентов с количеством эозинофилов в крови, превышающим 400 клеток/мкл, наблюдались значительно более часто серьезные обострения БА (скорректированное соотношение шансов ОШ 1,42), острые респираторные симптомы (ОШ 1,28) и более низкие шансы на достижение общего контроля над БА (ОШ 0,74), чем у тех, которые имели количество эозинофилов 400 клеток/мкл или менее [19]. Другое исследование показало, что эозинофилия в крови ( $>400$  клеток/мкл) является фактором риска обструкции дыхательных путей у пациентов с астмой (даже у тех, у кого нет симптомов) и предсказывает прогрессивное снижение функции легких независимо от статуса курения [20]. Учитывая сложности определения воспалительного фенотипа БА с помощью индуцированной мокроты, для выявления эозинофильного фенотипа часто ориентируются на общепринятый метод определения содержания эозинофилов в крови. При этом пороговым значением содержания эозинофилов считают персистирующую эозинофилию крови  $\geq 300$  клеток/мкл, которая является прогностическим биомаркером фенотипа эозинофильной тяжелой БА. В недавнем исследовании показано, что у курящих и некурящих пациентов с астмой зрелого возраста диагностическая точность определения эозинофилов в крови и FeNO выше, чем IgE, а их применение в качестве единого суррогатного маркера повышало общую диагностическую точность методов [21]. Пороговое значение эозинофилов

в крови  $<0,09 \times 10^9$  /л было ассоциировано с отсутствием эозинофилии дыхательных путей у 92% пациентов, в то время как значение  $\geq 0,41 \times 10^9$ /л связано с содержанием эозинофилов в мокроте  $\geq 3\%$  от общего количества лейкоцитов у 95% пациентов [21]. Поэтому в обычной практике эозинофилия крови может рассматриваться как суррогатный маркер для выявления эозинофилии дыхательных путей у взрослых пациентов с астмой.

Исходный уровень эозинофилов в крови используется в качестве биомаркера для прогнозирования клинической эффективности биологических препаратов для лечения тяжелой Т2-астмы: моноклональных антител против ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб), против рецептора ИЛ-5 (бенрализумаб) и моноклональных антител против рецепторов ИЛ-4/ИЛ-13 (дупилумаб) [22–27]. Пороговый уровень количества эозинофилов в крови составляет 300 клеток/мкл для большинства биологических препаратов, за исключением реслизумаба – 400 клеток/мкл и дупилумаба ( $> 150$  клеток/мкл, а для стероидозависимой БА – независимо от уровня эозинофилов в крови). Во многих исследованиях отмечалась следующая тенденция: чем больший уровень эозинофилов крови регистрировался у пациентов, тем лучший ответ на биологические препараты они имели по сравнению с пациентами без эозинофилии крови.

### РОЛЬ ЦИТОКИНОВ ИЛ-4 И ИЛ-13 В ПАТОГЕНЕЗЕ БА

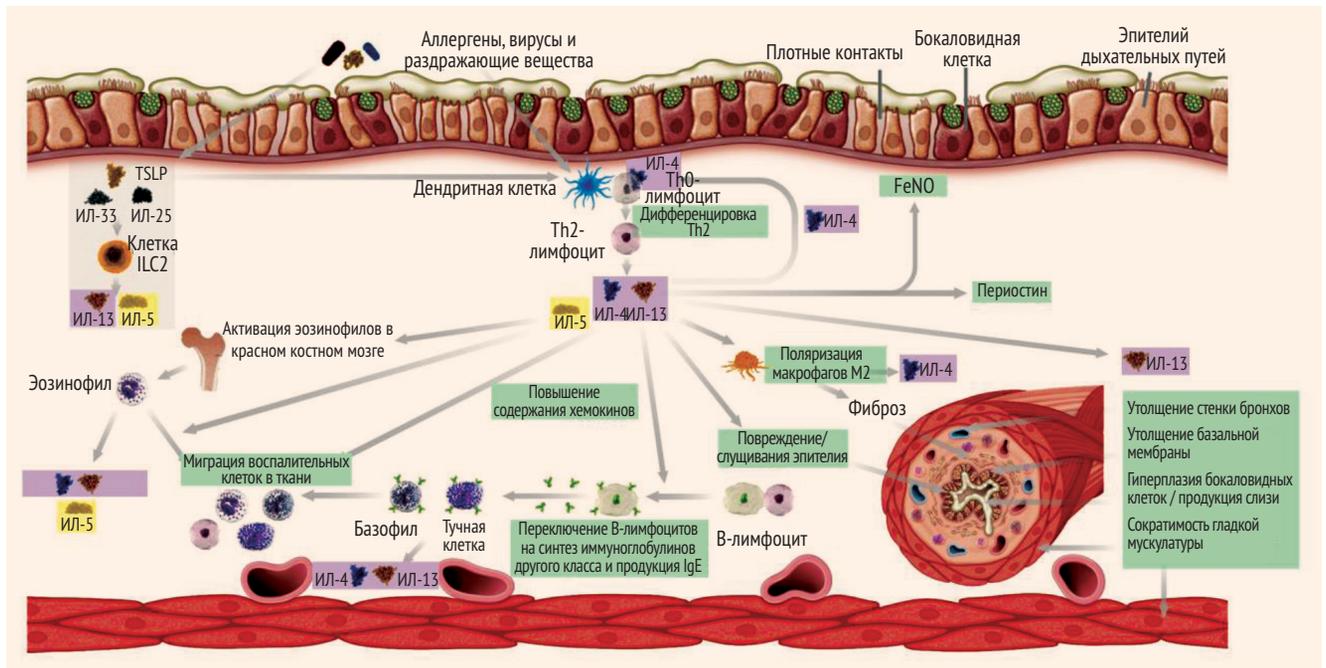
Инициаторами воспалительного иммунного ответа 2-го типа (Т2-иммунного ответа) являются клетки и медиаторы воспаления, относящиеся к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета (рис. 2) [31, 32]. В развитии БА участвуют, с одной стороны, генетические факторы, с другой – факторы внешней среды. Собственно, взаимо-

действие этих факторов приводит к формированию БА. Доминирование Т2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в большинстве случаев БА. Как видно из рисунка 2, ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами Т2-иммунного ответа и последующего эозинофильного воспаления.

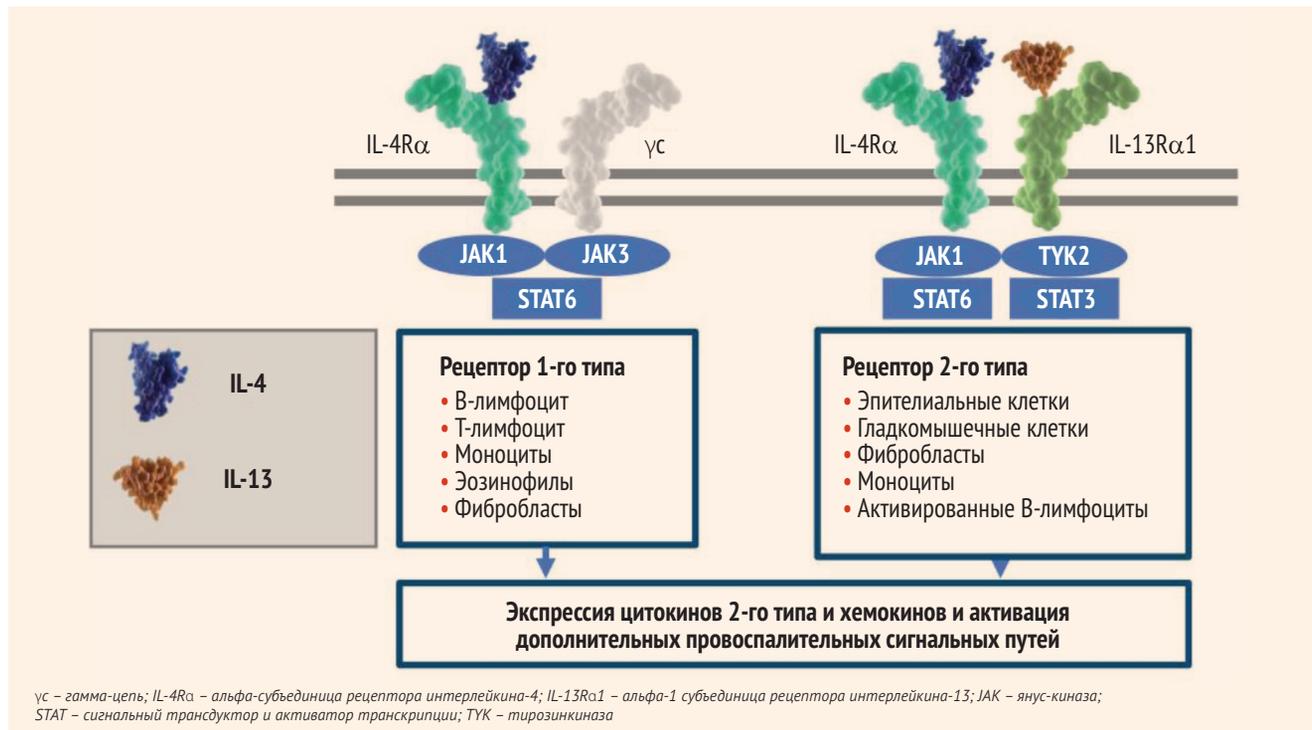
**Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13** высокоомологичны друг другу, экспрессируются многими одинаковыми типами иммунных и эффекторных клеток и делают одни и те же сигнальные пути. Существует два известных рецептора для ИЛ-4, которые являются гетеродимерами (рис. 3) [31, 32]. Рецептор ИЛ-4 типа 1 состоит из общей гамма-цепи ( $\gamma$ C) и цепи ИЛ4R $\alpha$  (альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4) и опосредует передачу сигнала в ответ только на ИЛ-4. Рецептор ИЛ-4 типа 2 состоит из цепи ИЛ4R $\alpha$  и цепи ИЛ13R $\alpha$ 1 (альфа-1-субъединицы рецептора ИЛ-13) и опосредует передачу сигналов в ответ как на ИЛ-4, так и на ИЛ-13 (рис. 3) [31, 32]. Существует также второй рецептор ИЛ-13, представленный только 1 субъединицей ИЛ13R $\alpha$ 2 (альфа-2-субъединицей рецептора ИЛ-13, который связывает ИЛ-13 (но не ИЛ-4) и может действовать как ингибиторный рецептор) [31]. Такая широкая представленность указанных рецепторов как на клетках иммунной системы, так и на других типах клеток (эпителиальных, гладкомышечных клетках и фибробластах) позволяет объяснить многообразие эффектов ИЛ-4 и ИЛ-13 (рис. 4) [32].

**ИЛ-4** был одновременно открыт в 1982 году двумя группами исследователей во главе с Ellen Vitetta и William Paul. Он был описан как растворимый фактор, способный вызывать как пролиферацию В-клеток, так и переключение синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgE [33]. Позже, когда была разработана парадигма Th1 против Th2, ИЛ-4

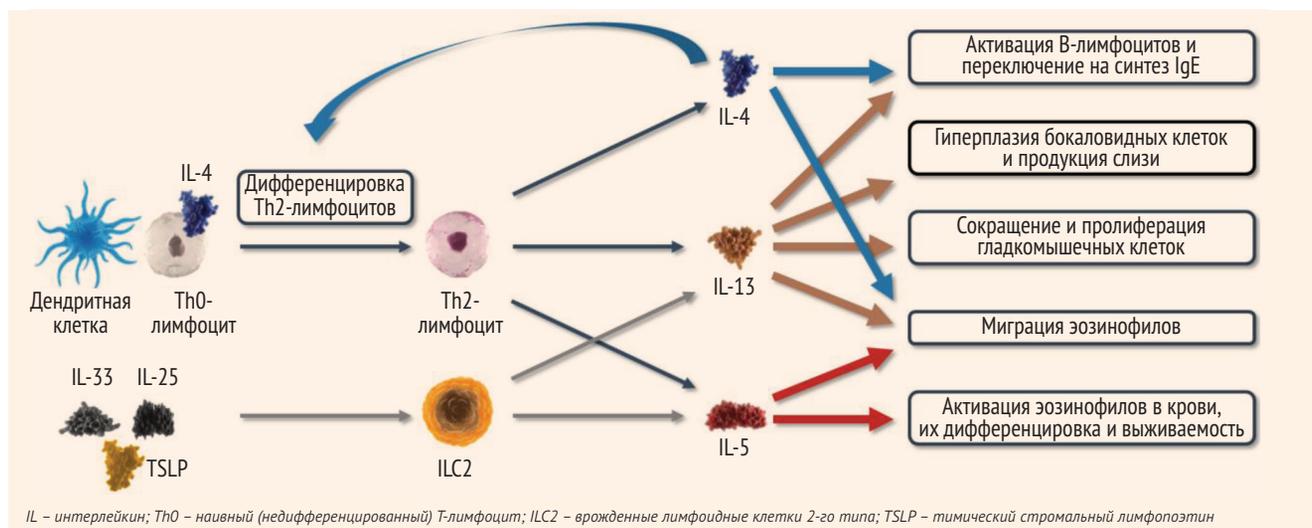
- **Рисунок 2.** Клетки и медиаторы воспалительного иммунного ответа 2-го типа (адаптировано из [28–30])
- **Figure 2.** Cells and inflammatory immune response type 2 mediators (adapted from [28–30])



- **Рисунок 3.** Механизм передачи сигнала ИЛ-4 и ИЛ-13 – ключевых и центральных цитокинов, инициирующих воспаление 2-го типа (адаптировано из [31, 32])
- **Figure 3.** Mechanism of IL-4 and IL-13 signal transmission - key and central cytokines initiating type 2 inflammation (adapted from [31, 32])



- **Рисунок 4.** Многообразие эффектов ИЛ-4 и ИЛ-13 – ключевых и центральных цитокинов, инициирующих и поддерживающих воспаление 2-го типа (адаптировано из [32])
- **Figure 4.** Variety of the effects of the IL-4 and IL-13 - key and central cytokines that initiate and support type 2 inflammation (adapted from [32])



был признан ключевым цитокином, необходимым для индукции дифференцировки лимфоцитов в Th2 из «наивных» Т-клеток и поддержания устойчивой аллергической реакции с течением времени. **ИЛ-13** является плейотропным цитокином Т2-воспаления, который, как было показано, наряду с ИЛ-4 играет центральную роль в патогенезе астмы. Некоторые из наиболее заметных эффектов ИЛ-13 включают увеличение дифференцировки и гиперплазию

бокаловидных клеток, активацию фибробластов, повышение гиперчувствительности бронхов и переключение продукции антител В-лимфоцитами с IgM на IgE.

Поскольку ИЛ-4 и ИЛ-13 кодируются соседними генами, расположенными на хромосоме 5q у человека, которые делят ряд регуляторных элементов (GATA-3) и передают сигналы через общий функциональный рецепторный комплекс (IL-4Rα / IL-13Rα1), первоначально предполагалось,

что они будут выполнять резервные функции в патогенезе аллергической астмы. Однако, несмотря на их большое сходство, серия функциональных экспериментов *in vivo* с использованием мышей с дефицитом цитокинов, цитокин-продуцирующих клеток или с отсутствием специфических субъединиц рецептора показала, что ИЛ-4 и ИЛ-13 играют разные, но частично пересекающиеся роли в аллергической астме *in vivo*. В частности, было показано, что ИЛ-4, благодаря его роли в регуляции пролиферации и выживания Th2-клеток и синтеза IgE, играет важную роль в инициации аллергических реакций дыхательных путей и гуморальных реакций, но он не регулирует бронхиальную гиперреактивность (БГР), продукцию слизи или субэпителиальный фиброз *in vivo* в контексте аллергического воспаления [34–39]. Напротив, ИЛ-13 играет более важную роль в эффекторной фазе T2-иммунного ответа и достаточен для того, чтобы вызывать основные проявления аллергического заболевания, включая БГР, гиперпродукцию слизи, изменения гладких мышц дыхательных путей и субэпителиальный фиброз [40–44]. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 совместно играют очень важную роль в миграции эозинофилов за счет увеличения продукции мощного хемоаттрактанта эотаксина-3 и стимуляции экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) на поверхности эндотелиальных клеток и молекул межклеточной адгезии (ICAM), обязательных для миграции эозинофилов в ткани [33]. Хотя точный механизм, с помощью которого эти два цитокина регулируют различные признаки аллергического ответа, до сих пор остается загадкой, равно как и то, каким образом эти действия, индивидуально или совместно, вызывают патофизио-

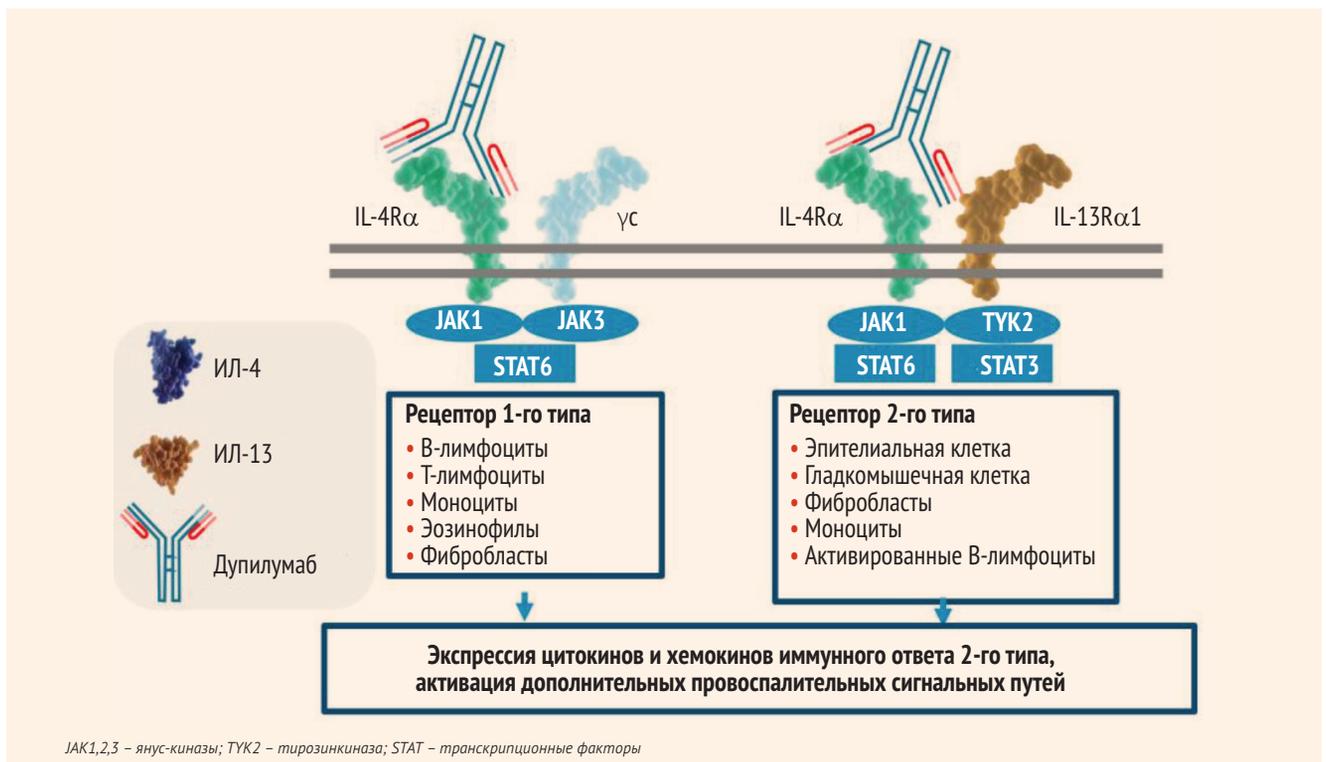
логические проявления заболевания [45]. Однако совершенно понятно, что тандем ИЛ-4 и ИЛ-13 играет важную, если не ключевую роль в патогенезе T2-астмы и, соответственно, является привлекательной терапевтической мишенью.

### ДУПИЛУМАБ

Препарат дупилумаб представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело (МАТ), нацеленное на α-субъединицу рецептора ИЛ-4, блокирующее тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13, ключевых цитокинов T2-воспаления. В настоящее время дупилумаб (Дупиксент®) одобрен в нашей стране, странах Евросоюза и США для дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды, а также для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, при этом дупилумаб может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами.

На рисунке 5 представлен основной механизм действия дупилумаба. Связываясь с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, дупилумаб блокирует сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13, тормозя активацию JAK/STAT и тем самым приводя к

● **Рисунок 5.** Основной механизм действия дупилумаба (адаптировано из [32])  
 ● **Figure 5.** Main mechanism of action of dupilumab (adapted from [32])



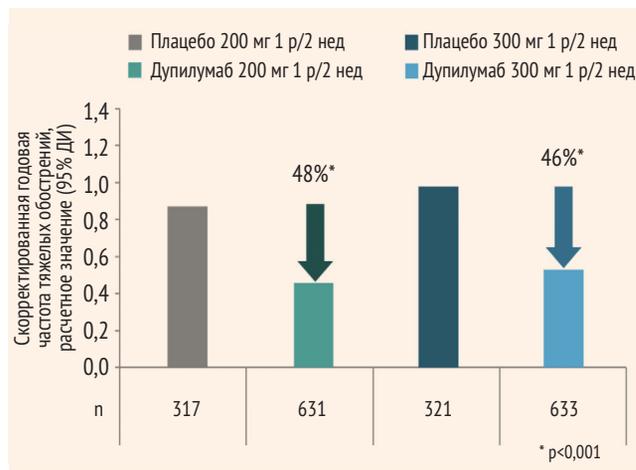
уменьшению каскада воспаления, опосредованного Т2-клетками. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрации многих медиаторов Т2-воспаления, включая иммуноглобулин Е, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC)), а также уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) – маркер эозинофильного воспаления в легких. Было показано, что блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом в гуманизированных моделях животных предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в том числе гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких, а также предотвращает нарушение функции легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови.

Было проведено три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследования в параллельных группах (DRI12544, QUEST и VENTURE) продолжительностью от 24 до 52 недель с участием 2 888 пациентов (в возрасте 12 лет и старше). Во все три исследования пациенты были включены независимо от минимального исходного уровня эозинофилов или другого биомаркера Т2-воспаления (например, уровня FeNO или иммуноглобулина Е).

Базовое исследование эффективности дупилумаба 3-й фазы QUEST [27, 46] было 52-недельным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, включало пациентов в возрасте  $\geq 12$  лет со среднетяжелой и тяжелой БА, неконтролируемой ИГКС в средней или высокой дозе (флутиказона пропионат  $\geq 500$  мкг/сут или его эквивалент) в сочетании с одним или двумя дополнительными препаратами поддерживающей терапии (ДДБА или антагонистом рецепторов лейкотриена). Кроме того, все пациенты имели одно или больше обострений БА, потребовавших применения системных ГКС или госпитализации/вызова скорой помощи в предыдущем году. Дупилумаб назначался в качестве дополнительной терапии в дозе 200 или 300 мг п/к 1 раз в две недели. Комбинированными первичными конечными точками исследования QUEST были годовая частота тяжелых обострений и абсолютное изменение ОФВ<sub>1</sub> через 12 недель по сравнению с исходным значением. Вторичными конечными точками исследования были эти же параметры у пациентов с числом эозинофилов  $\geq 150$  и  $\geq 300$  кл/мкл. В результате терапии дупилумабом было достигнуто выраженное снижение частоты тяжелых обострений БА по сравнению с плацебо: на 48% у пациентов, получавших дозу 200 мг, и на 46% у получавших 300 мг (рис. 6). Анализ в зависимости от выраженности эозинофилии крови пациентов показал, что наибольшее снижение годовой частоты тяжелых обострений наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов  $\geq 300$  кл/мкл (66–67%-ное снижение по сравнению с соответствующим плацебо), а у пациентов с

● **Рисунок 6.** Дупилумаб статистически значимо снижал частоту тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой персистирующей бронхиальной астмой (адаптировано из [27])

● **Figure 6.** Dupilumab significantly reduced the incidence of severe exacerbations in patients with uncontrolled persistent bronchial asthma (adapted from [27])



исходным числом эозинофилов  $>150$  и  $<300$  кл/мкл снижение годовой частоты тяжелых обострений также было статистически значимо выше в группах активной терапии (36–44%-ное снижение по сравнению с соответствующим плацебо) [27]. Дупилумаб вызывал быстрое улучшение функции легких, оцениваемой по предбронходилатационному ОФВ<sub>1</sub>, различие между дупилумабом и соответствующим плацебо при первой оценке уже на 2-й неделе было статистически значимым ( $p < 0,001$ ) для обеих доз препарата. Улучшение функции легких было стойким, статистически значимые различия между дупилумабом и плацебо определялись при всех оценках эффективности на протяжении 52-недельного периода лечения. Наиболее выраженное улучшение ОФВ<sub>1</sub> наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов  $\geq 300$  кл/мкл (изменение по сравнению с плацебо составило 0,21 и 0,24 л для дупилумаба 200 мг 1 р/2 нед и 300 мг 1 р/2 нед соответственно; изменение по сравнению с исходным уровнем составило 0,43 и 0,47 л соответственно), а у пациентов с исходным числом эозинофилов  $>150$  и  $<300$  кл/мкл изменение составило 0,28 и 0,25 л для доз 200 и 300 мг соответственно по сравнению с исходным значением [27]. У пациентов, получавших дупилумаб, отмечено улучшение контроля БА по ACQ-5.

Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость, частота нежелательных явлений была сходной в группах плацебо и дупилумаба. Реакции в месте инъекции (преимущественно гиперемия, иногда с зудом) возникали чаще в группах дупилумаба, чем в группах плацебо (15 и 5% [200 мг 1 р/2 нед]; 18 и 10% [300 мг 1 р/2 нед]), что согласовывалось с данными клинических исследований 2-й фазы дупилумаба при БА. Исходя из собственного опыта, эти реакции возникают у пациентов чаще в начале терапии, являются умеренно выраженными и, как правило, проходят самостоятельно через короткий интервал времени. С продолжением терапии частота этих реакций снижается.

В исследовании VENTURE [47] оценивалось влияние препарата дупилумаб на снижение применения поддерживающих пероральных глюкокортикостероидов. Так же как и в исследовании QUEST, пациенты включались независимо от уровня эозинофилов или других биомаркеров Т2-воспаления (например, FeNO или IgE). Исходная средняя доза пероральных кортикостероидов составляла 11,75 мг в группе плацебо и 10,75 мг в группе, получавшей дупилумаб. По сравнению с плацебо, у пациентов, получавших дупилумаб, отмечалось большее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой. Среднее общее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой составляло 70,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дупилумаб, и 41,9% в группе плацебо. Полной отмены удалось достичь у 48% больных, снижение дозы на 50% – у 80% больных, а снижение дозы до <5 мг/сут – у 69%. Несмотря на снижение или полную отмену пероральных глюкокортикостероидов, частота тяжелых обострений в группе дупилумаба снизилась на 59%, а прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 0,22 л по сравнению с группой плацебо [47].

Таким образом, в исследованиях 3-й фазы Liberty Asthma QUEST и VENTURE дупилумаб значимо снижал годовую частоту тяжелых обострений БА, значимо улучшал функцию легких, приводил к улучшению качества жизни и контролю над астмой, выраженному снижению дозы пероральных ГКС при одновременном уменьшении частоты обострений и улучшении функции легких. При этом дупилумаб хорошо переносился у взрослых пациентов с неконтролируемой персистирующей и гормонозависимой бронхиальной астмой.

Анализ результатов клинических исследований показал, что наиболее выраженное улучшение функции легких и снижение частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдается у пациентов с высоким профилем двух биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови  $\geq 150$ /мкл и исходный уровень FeNO  $\geq 25$  ppb), а при стероидозависимой БА уровень эозинофилов в крови не влиял на эффективность дупилумаба.

*Способ применения и дозы дупилумаба при БА.* Препарат выпускается в предварительно заполненном шприце, содержащем 200 или 300 мг дупилумаба. Рекомендуемая доза препарата дупилумаб у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная (нагрузочная) доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели; начальная (нагрузочная) доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели для пациентов с гормонозависимой БА или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата дупилумаб. Препарат может вводиться самим пациентом (предварительно обученным медицинским персоналом) подкожно с помощью заранее заполненного одноразового шприца в область бедра или живота. Если инъекцию

проводит другой человек, препарат также можно вводить в верхнюю часть плеча.

В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Дупилумаб, как и другие биологические препараты для терапии БА, применяется длительно, постоянно. Оптимальная длительность применения неизвестна и требует наблюдения за пациентами в реальной клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление биологических препаратов, направленных на основные цитокины или IgE, участвующие в формировании Т2-воспаления при БА, открыло новые возможности достижения контроля у пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Более половины пациентов с ТБА имеют эозинофильное Т2-воспаление в основе их заболевания, именно для этих пациентов в настоящее время появилась альтернатива системным ГКС. Правильный выбор пациентов для биологических препаратов основывается не только на анамнестических, клинических и функциональных критериях, но и на обязательном определении биомаркеров: эозинофилии крови, FeNO, IgE. В настоящее время для пациентов с ТБА, которые соответствуют критериям Т2-астмы и не достигают контроля с помощью традиционной фармакотерапии, прежде всего высоких доз ИГКС, ДДБА и длительно действующего антихолинергического препарата, следует рассмотреть назначение биологического препарата как следующий этап лечения, до назначения оральных ГКС.

Одним из одобренных к применению биологических препаратов у пациентов с астмой является дупилумаб, представляющий рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело, направленное на  $\alpha$ -субъединицу рецептора ИЛ-4, и блокирующий, таким образом, сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13 – ключевых цитокинов данного типа воспаления. Приводя к уменьшению каскада воспаления в нижних дыхательных путях пациентов с ТБА, дупилумаб приводит к значимому сокращению обострений БА, улучшению функции легких, улучшению контроля и уменьшению дозы оральных ГКС у гормонозависимых пациентов. При этом дупилумаб хорошо переносится взрослыми пациентами с неконтролируемой персистирующей и гормонозависимой БА.

Таким образом, для пациента с аллергической или эозинофильной ТБА, не контролируемой высокими дозами ИГКС/ДДБА, с анамнезом тяжелых обострений в предшествующий год, с эозинофилией крови  $> 150$  кл/мкл или FeNO  $> 25$  ppb или получающего оральные ГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови) следует рассмотреть назначение терапии дупилумабом. Дополнительным критерием в пользу назначения дупилумаба является наличие атопического дерматита, так как препарат проявил высокую эффективность и одобрен при этом заболевании. 

Поступила / Received 15.08.2019  
Отрецензирована / Review 03.09.2019  
Принята в печать / Accepted 23.09.2019

- Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2019. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., Ait-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleecker E.R., Brightling C.E., Burney P., Bush A., Busse W.W., Casale T.B., Chan-Yeung M., Chen R., Chowdhury B., Chung K.F., Dahl R., Drazen J.M., Fabbri L.M., Holgate S.T., Kauffmann F., Haah-tela T., Khaltaev N., Kiley J.P., Masjedi M.R., Mohammad Y., O'Byrne P., Partridge M.R., Rabe K.F., Togias A., van Weel C., Wenzel S., Zhong N., Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):926-938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.P., Brightling C., Chanez P., Dahlen S.E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad T., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373. doi: 10.1183/09031936.002013.
- Aaron S.D., Vandemheen K.L., FitzGerald J.M., Ainslie M., Gupta S., Lemiere C., Field S.K., McIvor R.A., Hernandez P., Mayers I., Mulpuru S., Alvarez G.G., Pakhale S., Mallik R., Boulet L.P. Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA.* 2017;317(3):269-279. doi: 10.1001/jama.2016.19627.
- GINA. *Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management.* V2.0 April 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011;(6):87-93. doi: 10.1089/0869-0189-2011-0-6-87-93.
- Харитонс М.А., Рамазанова К.А. Современные представления о лечении бронхиальной астмы. *Терра Медика Нова.* 2001;(1). Режим доступа: <https://medi.ru/info/6513>.
- Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Михайлова И.Э., Наумова О.С. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. *Лечащий врач.* 2015;(4):20. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436197>.
- Куличенко Т.В. Омализумаб у детей с бронхиальной астмой: показания к применению. *Педиатрическая фармакология.* 2007;4(6):51-55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11530603>.
- Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M., Zwinderman A.H., Bouvy M.L., Bel E.H. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S., Chen W., Dorenbaum A., Chipps B.E., Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1549-1556. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.
- Newby C., Heaney L.G., Menzies-Gow A., Niven R.M., Mansur A., Bucknall C., Chaudhuri R., Thompson J., Burton P., Brightling C. British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Network. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One.* 2014;9(7):e102987. doi: 10.1371/journal.pone.0102987.
- Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008;372(9643):1107-1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
- Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., Koth L.L., Arron J.R., Fahy J.V. T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):388-395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
- Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev.* 2011;242(1):220-232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В., Знахуренко А.А., Лешенкова Е.В., Козырева Л.В., Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2015;87(12):22-27. doi: 10.17116/terarkh2015871226-31.
- Schleich F., Brusselle G., Louis R., Vandenas O., Michils A., Pilette C., Peche R., Manise M., Joos G. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
- Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J.* 2007;30(3):452-456. doi: 10.1183/09031936.00165106.
- Hancox R.J., Pavord I.D., Sears M.R. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *Eur Respir J.* 2018;51(4). pii: 1702536. doi: 10.1183/13993003.02536-2017.
- Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):11-9; quiz 20-1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
- Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M., de Nijs S.B., de Groot J.C., Wang J., Weersink E.J., ten Brinke A., Bossuyt P.M., Bel E.H. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J.* 2015;46(3):688-696. doi: 10.1183/09031936.00012415.
- Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A., Marshall R.P., Bradding P., Green R.H., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
- Pavord I.D., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N., Ortega H., Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
- Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., Young J., Wilkins H.J., Henkel T., Nair P. Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1125-1132. doi: 10.1164/rccm.2011103-0396OC.
- Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2455-2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
- Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R., Pizzichini E., Kuna P., Busse W.W., Gossage D.L., Ward C.K., Wu Y., Wang B., Khatri D.B., van der Merwe R., Kolbeck R., Molino N.A., Raible D.G. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(11):879-890. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
- Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., Busse W.W., Ford L., Sher L., FitzGerald J.M., Katelaris C., Tohda Y., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Khan A., Chao J., Martincova R., Graham N.M.H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
- Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013;19(8):977-979. doi: 10.1038/nm.3300.
- Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 Jan;9(1):3-14. doi: 10.4168/aaair.2017.9.1.3.
- Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965-976. doi: 10.1056/NEJMra1608969.
- Kau A.L., Korenblat P.E. Anti-Interleukin 4 and 13 for Asthma Treatment in the Era of Endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(6):570-575. doi: 10.1097/ACI.000000000000108.
- Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. doi: 10.1038/nrd4624.
- Coffman R.L. Converging discoveries: The first reports of IL-4. *Journal of immunology.* 2013;190(3):847-848. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/190/3/847>.
- Brusselle G., Kips J., Joos G., Bluethmann H., Pauwels R. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;12(3):254-259. doi: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873190.
- Gavett S.H., O'Hearn D.J., Karp C.L., Patel E.A., Schofield B.H., Finkelman F.D., Wills-Karp M. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol.* 1997;272(2 Pt 1):L253-L261. doi: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.
- Corry D.B., Folkesson H.G., Warnock M.L., Erle D.J., Matthay M.A., Wiener-Kronish J.P., Locksley R.M. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J Exp Med.*

- 1996;183(1):109–117. doi: 10.1084/jem.183.1.109.
37. Henderson W.R. Jr., Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J Immunol.* 2000;164(2):1086–1095. doi: 10.4049/jimmunol.164.2.1086.
38. Dabbagh K., Takeyama K., Lee H.M., Ueki I.F., Lausier J.A., Nadel J.A. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol.* 1999;162(10):6233–6237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229869>.
39. Tepper R.I., Levinson D.A., Stanger B.Z., Campos-Torres J., Abbas A.K., Leder P. IL-4 induces allergic-like inflammatory disease and alters T cell development in transgenic mice. *Cell.* 1990;62(3):457–467. doi: 10.1016/0092-8674(90)90011-3.
40. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., Schofield B., Neben T.Y., Karp C.L., Donaldson D.D. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science.* 1998;282(5397):2258–2261. doi: 10.1126/science.282.5397.2258.
41. Grünig G., Warnock M., Wakil A.E., Venkayya R., Brombacher F., Rennick D.M., Sheppard D., Mohrs M., Donaldson D.D., Locksley R.M., Cory D.B. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science.* 1998;282(5397):2261–2263. doi: 10.1126/science.282.5397.2261.
42. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z., Chen Q., Geba G.P., Wang J., Zhang Y., Elias J.A. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest.* 1999;103(6):779–788. doi: 10.1172/JCI5909.
43. Webb D.C., McKenzie A.N., Koskinen A.M., Yang M., Mattes J., Foster P.S. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J Immunol.* 2000;165(1):108–113. doi: 10.4049/jimmunol.165.1.108.
44. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L., Chang G.H., Dolganov G.M., Zhu Z., Elias J.A., Sheppard D., Erle D.J. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med.* 2002;8(8):885–889. doi: 10.1038/nm734.
45. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease. *Cytokine.* 2015;75(1):68–78. doi: 10.1016/j.cyt.2015.05.014.
46. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F., Papi A., Wenzel S.E., Ford L.B., Pavord I.D., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Akinlade B., Eckert L., Chao J., Graham N.M.H., Teper A. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737–748. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4.
47. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., Zhu H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Khan A., Chao J., Staudinger H., Pirozzi G., Antoni C., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Graham N.M.H., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.

## References

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2019. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., Ait-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleecker E.R., Brightling C.E., Burney P., Bush A., Busse W.W., Casale T.B., Chan-Yeung M., Chen R., Chowdhury B., Chung K.F., Dahl R., Drazen J.M., Fabbri L.M., Holgate S.T., Kauffmann F., Hahtela T., Khaltaev N., Kiley J.P., Masjedi M.R., Mohammad Y., O'Byrne P., Partridge M.R., Rabe K.F., Togias A., van Weel C., Wenzel S., Zhong N., Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
3. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.P., Brightling C., Chaney P., Dahlen S.E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad T., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
4. Aaron S.D., Vandemheen K.L., FitzGerald J.M., Ainslie M., Gupta S., Lemière C., Field S.K., Mclvor R.A., Hernandez P., Mayers I., Mulpuru S., Alvarez G.G., Pakhale S., Mallick R., Boulet L.P. Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA.* 2017;317(3):269–279. doi: 10.1001/jama.2016.19627.
5. GINA. *Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management.* V2.0 April 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.
6. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology.* 2011;6(8):87–93. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
7. Kharitons M.A., Ramazanov K.A. Modern ideas about bronchial asthma treatment. *Terra Medika Nova = Terra Меди́ка Но́ва.* 2001;(1). (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6515>.
8. Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A., Mikhaylova I.E., Naumova O.S. Clinical phenotypes of bronchial asthma in adolescents: difficulties in diagnosis and therapy. *Lechashchiy vrach = Therapist.* 2015;(4):20. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436197>.
9. Kulichenko T.V. Omalizumab for children with bronchial asthma: indications to application. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2007;4(6):51–55. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11530603>.
10. Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M., Zwiderman A.H., Bouvy M.L., Bel E.H. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896–902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
11. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S., Chen W., Dorenbaum A., Chippis B.E., Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1549–1556. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.
12. Newby C., Heaney L.G., Menzies-Gow A., Niven R.M., Mansur A., Bucknall C., Chaudhuri R., Thompson J., Burton P., Brightling C. British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Network. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One.* 2014;9(7):e102987. doi: 10.1371/journal.pone.0102987.
13. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008;372(9643):1107–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
14. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., Koth L.L., Arron J.R., Fahy J.V. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
15. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev.* 2011;242(1):220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
16. Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Korovina O.V., Znakhurenko A.A., Leshenkova E.V., Kozyreva L.V., Asatiani N. Severe asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic archive.* 2015;87(12):22–27. doi: 10.17116/ter-arkh2015871226-31.
17. Schleich F., Brusselle G., Louis R., Vandenplas O., Michils A., Pilette C., Peche R., Manise M., Joos G. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723–1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
18. Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J.* 2007;30(3):452–456. doi: 10.1183/09031936.00165106.
19. Hancox R.J., Pavord I.D., Sears M.R. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *Eur Respir J.* 2018;51(4). pii: 1702536. doi: 10.1183/13993003.02536-2017.
20. Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):11–9; quiz 20–1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
21. Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M., de Nijs S.B., de Groot J.C., Wang J., Weersink E.J., ten Brinke A., Bossuyt P.M., Bel E.H. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J.* 2015;46(3):688–696. doi: 10.1183/09031936.00012415.
22. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A., Marshall R.P., Bradding P., Green R.H., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
23. Pavord I.D., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N., Ortega H., Chaney P.

- Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
24. Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., Young J., Wilkins H.J., Henkel T., Nair P.; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
  25. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
  26. Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R., Pizzichini E., Kuna P., Busse W.W., Gossage D.L., Ward C.K., Wu Y., Wang B., Khatri D.B., van der Merwe R., Kolbeck R., Molfino N.A., Raible D.G. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-890. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
  27. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., Busse W.W., Ford L., Sher L., FitzGerald J.M., Katelaris C., Tohda Y., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Khan A., Chao J., Martincova R., Graham N.M.H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
  28. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013;19(8):977-979. doi: 10.1038/nm.3300.
  29. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jan;9(1):3-14. doi: 10.4168/aa.2017.9.1.3.
  30. Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976. doi: 10.1056/NEJMra1608969.
  31. Kau A.L., Korenblat P.E. Anti-Interleukin 4 and 13 for Asthma Treatment in the Era of Endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(6):570-575. doi: 10.1097/ACI.000000000000108.
  32. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50. doi: 10.1038/nrd4624.
  33. Coffman R.L. Converging discoveries: The first reports of IL-4. *Journal of Immunology*. 2013;190(3):847-848. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/190/3/847>.
  34. Brusselle G., Kips J., Joos G., Bluethmann H., Pauwels R. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;12(3):254-259. doi: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873190.
  35. Gavett S.H., O'Hearn D.J., Karp C.L., Patel E.A., Schofield B.H., Finkelman F.D., Wills-Karp M. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol*. 1997;272(2 Pt 1):L253-L261. doi: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.
  36. Corry D.B., Folkesson H.G., Warnock M.L., Erle D.J., Matthay M.A., Wiener-Kronish J.P., Locksley R.M. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J Exp Med*. 1996;183(1):109-117. doi: 10.1084/jem.183.1.109.
  37. Henderson W.R. Jr., Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J Immunol*. 2000;164(2):1086-1095. doi: 10.4049/jimmunol.164.2.1086.
  38. Dabbagh K., Takeyama K., Lee H.M., Ueki I.F., Lausier J.A., Nadel J.A. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol*. 1999;162(10):6233-6237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229869>.
  39. Tepper R.I., Levinson D.A., Stanger B.Z., Campos-Torres J., Abbas A.K., Leder P. IL-4 induces allergic-like inflammatory disease and alters T cell development in transgenic mice. *Cell*. 1990;62(3):457-467. doi: 10.1016/0092-8674(90)90011-3.
  40. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., Schofield B., Neben T.Y., Karp C.L., Donaldson D.D. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 1998;282(5397):2258-2261. doi: 10.1126/science.282.5397.2258.
  41. Grünig G., Warnock M., Wakil A.E., Venkayya R., Brombacher F., Rennick D.M., Sheppard D., Mohrs M., Donaldson D.D., Locksley R.M., Corry D.B. Requirement for IL-13 independent of IL-4 in experimental asthma. *Science*. 1998;282(5397):2261-2263. doi: 10.1126/science.282.5397.2261.
  42. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z., Chen Q., Geba G.P., Wang J., Zhang Y., Elias J.A. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest*. 1999;103(6):779-788. doi: 10.1172/JCI15909.
  43. Webb D.C., McKenzie A.N., Koskinen A.M., Yang M., Mattes J., Foster P.S. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J Immunol*. 2000;165(1):108-113. doi: 10.4049/jimmunol.165.1.108.
  44. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L., Chang G.H., Dolganov G.M., Zhu Z., Elias J.A., Sheppard D., Erle D.J. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med*. 2002;8(8):885-889. doi: 10.1038/nm734.
  45. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease. *Cytokine*. 2015;75(1):68-78. doi: 10.1016/j.cyt.2015.05.014.
  46. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F., Papi A., Wenzel S.E., Ford L.B., Pavord I.D., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Akinlade B., Eckert L., Chao J., Graham N.M.H., Teper A. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4.
  47. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., Zhu H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Khan A., Chao J., Staudinger H., Pirozzi G., Antoni C., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Graham N.M.H., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.

### Информация об авторе:

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: 1444031@gmail.com

### Information about the author:

**Natal'ya M. Nenashева**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: 1444031@gmail.com

# Проблема комплаентности пациентов с респираторными инфекциями

**А.А. Зайцев**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**А.И. Синопальников**<sup>2</sup>, e-mail: aisin@list.ru

<sup>1</sup> Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105229, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

Комплаентность – степень приверженности больного к лечению. В настоящее время несоблюдение врачебных рекомендаций является одной из ключевых для амбулаторной практики. Даже в случае респираторных инфекций пациенты нередко нарушают предписанный режим лечения, что ведет к росту неэффективных случаев лечения, осложнениям, а также сопровождается высоким риском селекции лекарственно-устойчивых возбудителей и увеличением материальных расходов на ведение больных. Среди наиболее частых ошибок, совершаемых пациентами, выделяют изменение пациентом предписанного режима дозирования антибиотика и преждевременное прекращение антимикробной терапии. Факторы, влияющие на комплаентность пациентов, крайне разнообразны. Среди них факторы, связанные с лечением, с заболеванием, с пациентом, факторы контакта «врач – пациент». Также выделяют демографические предикторы низкой комплаентности, кратность приема лекарственного средства. Наиболее важными факторами, влияющими на соблюдение режима лечения, являются: продолжительность терапии; переносимость/безопасность лекарственного препарата; форма выпуска препарата (таблетки, сироп, саше); доверие больного врачебным рекомендациям (наличие связи «врач – пациент»); серьезность заболевания; возраст пациента и его пол; социальная активность/занятость пациента; социальный статус больного, уровень его образования; семейное положение; наличие у больного сопутствующей патологии; наличие у пациента вредных привычек (курение, алкоголь). Основным фактором, влияющим на комплаентность терапии, является кратность приема препарата. Известно, что при однократном приеме в сутки лекарственного средства комплаентность наиболее высокая. Другим важным фактором, влияющим на комплаентность пациентов, является продолжительность терапии. Так, фармакотерапия в течение 7 суток характеризуется лучшим комплаенсом по сравнению с более длительными режимами антибактериальной терапии. Методы повышения комплаентности антимикробной терапии: уменьшение кратности приема препарата; короткие курсы антибактериальной терапии; благоприятный профиль безопасности; стоимость препарата; удобная для пациента форма выпуска антибиотика; обучение пациента, его четкое информирование; контроль за процессом лечения (повторные визиты, контакты по телефону и пр.). Наиболее действенным способом повышения комплаенса является применение антибиотика 1–2 раза в сутки. Также хорошим способом повышения приверженности к лечению является использование коротких курсов антибиотиков (менее 7 дней). Еще одним важным подходом к улучшению комплаентности является использование антибиотиков с хорошим профилем безопасности. Также в публикации рассмотрены другие способы повышения комплаентности пациентов с респираторными инфекциями.

**Ключевые слова:** комплаентность, антибактериальная терапия, инфекции дыхательных путей

**Для цитирования:** Зайцев А.А., Синопальников А.И. Проблема комплаентности пациентов с респираторными инфекциями. *Медицинский совет.* 2019;(15):63-69. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-63-69.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The problem of patient compliance with treatment for respiratory infections

**Andrey A. Zaytsev**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**Aleksandr I. Sinopalnikov**<sup>2</sup>, e-mail: aisin@list.ru

<sup>1</sup> Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3 Gospitalnaya Pl., Moscow, 105229, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

## Abstract

Patient compliance describes the degree, to which a patient follows treatment regimen. At present, non-compliance with medical recommendations is one of the key problems for outpatient practice. Even in case of respiratory infections, patients often violate the prescribed treatment regimen, which leads to growth of ineffective treatment cases, complications, and is also accompanied by a high risk of selection of drug-resistant infectious organisms and rise in expenditures for managing patients. The most common mistakes made by patients include the change by patients of the prescribed antibiotic dosing regimen and premature termination of antimicrobial therapy. Factors affecting patient compliance are extremely diverse. Among them are factors associated with treatment and a disease, patient-associated factors of «doctor - patient» contact, and demographic predictors of low compliance, drug dosage frequency. The most important factors affecting adherence to treatment are duration of therapy; drug tolerance/safety;

dosage forms (tablets, syrup, sachet); patient confidence in medical recommendations (presence of «doctor - patient» relationship); severity of the disease; patient age and sex; social activity/employment of the patient; social status of the patient, level of education; marital status; presence of a concomitant pathology in the patient; presence of bad habits (smoking, alcohol) in the patient. The main factor affecting the compliance with therapy is the drug dosage frequency. It is known that compliance is highest, if a patient is required to take a single dose of the drug per day. Duration of therapy is another important factor affecting the patient compliance. For instance, pharmacotherapy for 7 days is characterized by better compliance compared to longer antibiotic treatment regimens. Methods of improving compliance with antimicrobial therapy: reduction in the drug dosage frequency; short courses of antibiotic therapy; favourable safety profile; the cost of the drug; a patient-friendly form of antibiotic dosage form; patient education, clear information of the patient; monitoring the treatment process (repeat visits, phone contacts, etc.). The most effective way to increase compliance is to use an antibiotic drug 1-2 times per day. The use of short antibiotics courses (less than 7 days) is also a good way to increase adherence to treatment. The use of antibiotics with a good safety profile is another important approach to improving the compliance. The article also discusses other ways to enhance the patient compliance with the treatment for respiratory infections.

**Keywords:** compliance, antibiotic therapy, respiratory tract infections

**For citation:** Zaytsev A.A., Sinopalnikov A.I. The problem of patient compliance with treatment for respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):63-69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-63-69.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

И самое лучшее лекарство не поможет больному,  
если он отказывается его принять.

*Мигель де Сервантес*

## ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени невыполнение пациентами врачебных рекомендаций составляет серьезную проблему для современной медицины [1–3]. Впрочем, стоит предположить, что несоблюдение по ряду причин врачебных назначений ведет свое начало, по-видимому, с появления таковых. Под термином «комплаентность» (compliance – англ.) понимают степень приверженности больного к лечению, соответственно, некомплаентность (низкий комплаенс) рассматривают как любое отклонение больного от рекомендаций врача [2–3]. По степени выполнения больным врачебных назначений комплаенс классифицируется как [1–3]:

- высокий (более 80%);
- средний (20–80%);
- низкий (менее 20%).

Вполне очевидно, что несоблюдение рекомендуемого режима лечения может привести к возникновению целого ряда серьезных последствий, в числе которых неэффективность проводимой терапии, необходимость в дополнительных врачебных консультациях, решение об изменении проводимого лечения, что, в свою очередь, сопровождается ростом материальных затрат [3]. Стоит отметить, что практические врачи не всегда хорошо осведомлены о методах, улучшающих комплаентность фармакотерапии, в связи с чем анализ имеющихся возможностей и появление новых лекарственных препаратов, обладающих прогнозируемо высоким комплаенсом, на наш взгляд, будут небезынтересны читателю.

Вне всякого сомнения, проблема комплаентности наиболее остро стоит при ведении больных с хрониче-

скими заболеваниями, требующими постоянной фармакотерапии. Однако и при респираторных инфекциях, нередко протекающих с выраженными клиническими проявлениями, казалось бы, просто заставляющих пациентов принимать назначенный врачом антимикробный препарат, наблюдается невыполнение предписанного режима лечения [2–4]. Между тем данное обстоятельство чрезвычайно важно, так как именно при антимикробной химиотерапии вероятность эрадикации возбудителя напрямую зависит от адекватной дозы антибиотика. В данном контексте стоит отметить, что в случае антибиотикотерапии низкая комплаентность ведет не только к увеличению терапевтических неудач и осложнениям инфекционного процесса, но и к селекции лекарственно-устойчивых микроорганизмов [3, 4]. Кроме того, не стоит забывать о том, что любая клиническая ситуация, связанная с неэффективностью стартовой фармакотерапии, характеризуется значительным ростом материальных ресурсов [5].

## ОСНОВНЫЕ ОШИБКИ, СВЯЗАННЫЕ С НЕСОБЛЮЖДЕНИЕМ РЕЖИМА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В числе основных ошибок, совершаемых пациентами, при выполнении врачебных рекомендаций по антимикробной терапии стоит упомянуть [2, 3]:

- отказ от лечения антибиотиком;
- отказ от покупки назначенного препарата;
- задержка с началом стартовой терапии;
- неумышленный пропуск единичных доз антибиотика;
- сознательный пропуск единичных доз препарата;
- регулярные изменения в кратности приема препарата;
- регулярные изменения временных интервалов между приемом препарата;
- периодическое увеличение дозы антибиотика;
- преждевременное (раннее) прекращение антимикробной терапии.

В данном контексте особый интерес вызывают объяснения пациентов, почему же они все-таки не выполняют предписания врача. Например, целый ряд больных вовсе не покупают антибиотики, так как, по их мнению, они могут быть вредны [6]. Другие по этим же причинам задерживают начало терапии. В значительном числе случаев пациенты пропускают единичные дозы препарата (уменьшают дозу) с целью снижения «неблагоприятного воздействия» антибиотика. Интересно, что пациенты, употребляющие алкоголь, склонны также отказываться от приема препарата, объясняя это высоким риском лекарственных взаимодействий.

Но очень важное значение для амбулаторной практики имеет тот факт, что больные сознательно прекращают прием антибиотика в случае значимого клинического улучшения [2, 3, 6]. Так, по данным исследований, большинство пациентов с клиническим улучшением, наблюдаемым, как правило, к 3-м суткам лечения, отказываются от дальнейшего использования антимикробного препарата [7].

Конечно, среди других причин низкой комплаентности фигурирует возникновение нежелательных явлений в процессе лечения. Кроме того, для ряда пациентов определенное значение имеет большой размер таблетки, ее запах или вкус.

Но очевидно, самой распространенной ошибкой является произвольное изменение пациентом предписанного режима дозирования антибиотика. Например, больные уменьшают частоту приема препарата (до 1 раза в сутки вместо двух) или меняют временные промежутки между приемами очередной дозы антибиотика. В данном случае имеет значение образ жизни пациентов, а также то, что некоторые из них, несмотря на заболевание, продолжают работать. В данном случае необходимо заметить, что при лечении бета-лактамы-

ми антибиотиками<sup>1</sup> временной интервал между дозами чрезвычайно важен, поскольку нарушение режима дозирования не только ведет к снижению эффективности лечения, но и обуславливает селекцию лекарственно-устойчивых микроорганизмов.

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОМПЛАЕНС

Факторы, влияющие на приверженность пациентов назначенному лечению, разнообразны (*рис.*) [3]. Выделяют факторы, связанные с лечением, собственно с заболеванием, связанные с пациентом, факторы контакта «врач – пациент», а также демографические предикторы низкой комплаентности.

Наиболее важными факторами, влияющими на соблюдение режима лечения, являются:

- кратность приема лекарственного средства;
- продолжительность терапии;
- переносимость/безопасность лекарственного препарата;
- форма выпуска препарата (таблетки, сироп, саше);
- доверие больного врачебным рекомендациям (наличие связи «врач – пациент»);
- серьезность заболевания;
- возраст пациента и его пол;

<sup>1</sup> Принято выделять две группы антибиотиков – с концентрационно-зависимой антимикробной активностью и с времязависимой активностью. Для первой группы препаратов, примером которых являются аминогликозиды или фторхинолоны, степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в биологической среде, например в сыворотке крови. Поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой концентрации препарата. Для антибиотиков с времязависимым антимикробным действием наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3–4 раза выше минимальной подавляющей концентрации – МПК). Причем при повышении концентрации препарата эффективность терапии не возрастает. К антибиотикам с времязависимым типом действия относятся пенициллины, цефалоспорины. Целью режимов их дозирования является поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации препарата, в 4 раза превышающей МПК. При этом не обязательно, чтобы уровень концентрации антибиотика был выше МПК в течение всего интервала между дозами. Достаточно, чтобы такая концентрация сохранялась в течение 40–60% временного интервала между дозами.

● **Рисунок.** Факторы, влияющие на комплаентность лекарственной терапии [3]

● **Figure.** Factors affecting compliance with drug therapy [3]



- социальная активность/занятость пациента;
- социальный статус больного, уровень его образования, семейное положение;
- наличие у больного сопутствующей патологии;
- наличие у пациента вредных привычек (курение, алкоголь).

Основным фактором, влияющим на комплаентность терапии, является кратность приема препарата. Известно, что при однократном приеме в сутки лекарственного средства средняя комплаентность составляет 73%, при двукратном – 70%, при трехкратном – 52% и при четырехкратном – 42% [8]. В другом исследовании были продемонстрированы сходные результаты – при одно-, дву-, трех- и четырехкратном приеме препарата в сутки комплаентность достигала 79, 69, 65 и 51% соответственно. Напротив, практически абсолютная комплаентность наблюдается при однократном в сутки приеме антибиотика [9].

Помимо кратности приема антибиотика, комплаентность зависит и от продолжительности лечения. Например, фармакотерапия в течение 7 суток характеризуется лучшим комплаенсом по сравнению с более длительными режимами антибактериальной терапии [10].

Среди других факторов, влияющих на комплаентность антимикробной терапии, стоит упомянуть форму выпуска препарата. Например, в педиатрической практике наиболее высокий комплаенс (более 80%) наблюдается у детей, получающих препарат в виде сиропа [11], тогда как приверженность к лечению детей, принимающих таблетки или саше, составила 55 и 71% соответственно.

Важно, что тяжесть заболевания и выраженность клинических симптомов тоже оказывают свое влияние на комплаентность. Например, пациенты с пневмонией более привержены к лечению, нежели больные с инфекционной патологией верхних дыхательных путей [3, 10].

Низкий комплаенс, конечно, наблюдается в случаях нарушенной коммуникативной связи «врач – пациент», например, когда общение с врачом ограничивается однократным и непродолжительным визитом [2, 3, 10].

Интересно, что у молодых врачей, более тщательно относящихся к контролю за больными по сравнению с более опытными коллегами, пациенты более комплаентны. До настоящего времени нет четких данных о зависимости комплаентности от пола, семейного положения, образования, уровня дохода и социального статуса пациента. Рядом исследований доказано, что на данный момент не существует какой-либо определенной связи между комплаентностью лечения и полом пациентов, их семейным положением и уровнем образования.

Данные о влиянии возраста на комплаентность также весьма противоречивы. Например, в одном исследовании было показано, что приверженность к лечению оказывается наибольшей у пациентов молодого и среднего возраста, составляя 76, 54 и 33% в возрастных группах < 40 лет, 40–60 лет и > 60 лет соответственно. По мнению других авторов, приверженность к врачебным рекомендациям возрастает с каждым прожитым годом на 0,33% [2].

## МЕТОДЫ УЛУЧШЕНИЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ АНТИМКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Среди способов повышения комплаентности выделяют:

- уменьшение кратности приема препарата;
- короткие курсы антибактериальной терапии;
- благоприятный профиль безопасности;
- стоимость препарата;
- удобную для пациента форму выпуска антибиотика;
- обучение пациента, его четкое информирование;
- контроль за процессом лечения (повторные визиты, контакты по телефону и пр.).

Значительно улучшить приверженность пациентов к лечению возможно путем применения в клинической практике препаратов, обладающих оптимальными фармакодинамическими характеристиками, т. е. кратность приема которых не превышает 1–2 раза в сутки [3].

Действенным методом улучшения комплаентности является использование коротких курсов антибиотиков. В настоящее время имеется целый ряд доказательств эффективности коротких курсов антибиотиков ( $\leq 5$  суток) при внебольничной пневмонии, сравнимых с традиционным применением препаратов в течение 7–10 суток [12–16]. Перечень антибиотиков, рекомендуемых для применения короткими курсами при лечении инфекций респираторного тракта, представлен в *таблице*.

- **Таблица.** Перечень антибиотиков, рекомендуемых для применения короткими курсами [12–14]
- **Table.** List of antibiotics recommended for short-course treatment [12–14]

Препарат	Показание	Продолжительность, дни
Бензатинбензилпенициллин	Фарингит/тонзиллит	Однократно
Цефподоксим	Фарингит/тонзиллит	5–10
	Острый средний отит у детей	5
Цефтриаксон	Острый средний отит у детей	Однократно
Моксифлоксацин	Обострение хронического бронхита	5
	Внебольничная пневмония	5
Гемифлоксацин	Обострение хронического бронхита	5
	Внебольничная пневмония	5
	Острый синусит	5
Левифлоксацин 750 мг	Обострение хронического бронхита	5
	Внебольничная пневмония	5
	Острый синусит	5
Азитромицин	Обострение хронического бронхита	3 либо однократно
	Острый синусит	3 либо однократно
	Острый средний отит	3 либо однократно
	Внебольничная пневмония	3 либо однократно

Стоит отметить, что подавляющее число рандомизированных клинических исследований по краткосрочному лечению пневмонии посвящено макролидным антибиотикам ввиду их фармакокинетических особенностей [15]. Однако в настоящее время значение макролидов в терапии внебольничной пневмонии ограничивается клиническими ситуациями с лекарственной непереносимостью бета-лактамов и случаями пневмонии, вызванными атипичными микроорганизмами (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) ввиду роста числа устойчивых к их действию штаммов пневмококка. В то же время сохраняют высокую актуальность возможности применения короткими курсами как при нетяжелой пневмонии, так и при обострении ХБ/ХОБЛ респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин). Однако в этом контексте стоит заметить, что данная возможность (применение коротким курсом) может быть реализована только при использовании левофлоксацина в дозе 750 мг/сут. Данный выбор неслучаен, так как, исходя из представлений о фармакокинетике и фармакодинамике фторхинолонов, обладающих дозозависимой активностью (т. е. их эффективность зависит от соотношения пиковой концентрации препарата в сыворотке крови к минимальной подавляющей концентрации – МПК препарата в отношении возбудителя инфекции или от соотношения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» к МПК), применение препарата в более высокой дозе позволит сократить сроки лечения без снижения его эффективности и, вероятно, будет сопровождаться меньшим риском возникновения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Левофлоксацин в дозе 750 мг, по сравнению со стандартной дозировкой, характеризуется созданием более высокой максимальной концентрации препарата в плазме крови ( $C_{\max}$ , мг/л).  $C_{\max}$  левофлоксацина в дозе 750 мг составляет 8,6 мг/л, что значительно выше, чем  $C_{\max}$  левофлоксацина 500 мг, который составляет 5,7 мг/л [17, 18].

Антимикробное действие фторхинолонов зависит от создаваемых концентраций антибиотика, при этом наилучшим фармакодинамическим параметром, коррелирующим с эрадикацией бактерий, является отношение AUC (величина площади под фармакокинетической кривой) к МПК. Надежным предиктором эрадикации *Streptococcus pneumoniae* является отношение свободной AUC/МПК  $\geq 30$ . У левофлоксацина в стандартной дозировке 500 мг этот показатель составляет 48, тогда как для левофлоксацина 750 мг достигает 82,2 (рис. 3) [19].

Поэтому в настоящее время рекомендуемым режимом дозирования левофлоксацина при внебольничной пневмонии является применение антибиотика в дозе 750 мг/сут, и именно для такой «высокодозной» терапии существует возможность более непродолжительного приема препарата (короткий курс), что, в свою очередь, сопровождается более высокой приверженностью пациентов к проводимому лечению.

Еще одним важным подходом к улучшению комплаентности является использование антибиотиков с хорошим профилем безопасности. В данном контексте стоит

отметить, что появление в арсенале российских специалистов новых препаратов для амбулаторной практики, обладающих как потенциально высокой эффективностью в отношении актуальных микроорганизмов, так и хорошей переносимостью терапии, является принципиально важным. Речь идет о цефалоспореине 3-го поколения для перорального приема – цефподоксима проксетиле (Сефпотек). Препарат применяется для лечения бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Обладает активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*, метициллин-чувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, при этом демонстрирует более высокую активность *in vitro* по сравнению с цефалоспоридами 2-го поколения против грамотрицательных микроорганизмов – *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Цефподоксима проксетил способен создавать высокие бактерицидные концентрации в тканях и жидкостях бронхолегочной системы: 0,6–0,8 мг/кг в течение 3–6 ч в ткани легких (70–80% от концентрации препарата в плазме крови), 0,9 мг/кг в слизистой оболочке бронхов и 0,1–0,2 мг/кг в альвеолах.

Отсутствие необходимости коррекции дозы цефподоксима при применении у больных с заболеваниями печени, у пациентов пожилого возраста, а также низкий уровень лекарственных взаимодействий убедительно свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности этого препарата.

Цефподоксима проксетил (Сефпотек) является пролекарством, активный метаболит – цефподоксим, в связи с чем препарат характеризуется существенно меньшим риском развития дисбактериоза кишечника. Вот сравнительный анализ изменений в фекальной микрофлоре после перорального приема цефподоксима проксетила (200 мг 2 р/день) и амоксициллина/клавуланата (500/125 мг каждые 8 ч) по прошествии одной недели лечения: у 11 из 12 добровольцев в группе амоксициллина/клавуланата был зарегистрирован жидкий стул в течение 2–7 дней, сопровождавшийся существенными изменениями в составе кишечной микрофлоры, в то время как в группе цефподоксима всего лишь у одного участника отмечалось подобное расстройство<sup>2</sup>.

Биодоступность препарата составляет в среднем 50%. Терапевтическая концентрация цефподоксима в плазме крови в пределах 1,0–4,5 мг/л достигается уже через 2–3 ч после его применения и сохраняется на протяжении 12 ч, что позволяет принимать препарат 2 р/сут, и тем самым также обеспечивается высокая комплаентность терапии.

В ряду методов повышения комплаентности стоит упомянуть и удобную для пациента форму выпуска антибиотика. Большой размер таблетки или ее неприятный запах могут существенно повлиять на желание больного принять очередную дозу такого препарата. Данное положение особенно актуально для детей – наличие удобного для использования сиропа с приятным запахом и вкусом улучшит выполнение рекомендованного режима терапии.

<sup>2</sup><http://nobeI.com.ua/preparation/1560-Tcefpotek-200>.

Упаковка препарата – редко упоминаемый фактор, влияющий на комплаентность. Однако в одном из исследований было показано, что до 10% пожилых пациентов испытывали трудности с открытием некоторых упаковок с лекарственными препаратами. В большей степени это касается упаковок в виде боксов с отвинчивающимися крышками (чаще всего запаянных в полиэтиленовую оболочку). Яркая, цветная, бросающаяся в глаза упаковка, напротив, привлечет внимание пациента и, возможно, побудит его принять лекарство в соответствующий временной промежуток.

В ряду других действенных методов, улучшающих комплаентность, стоит и использование «узнаваемых» препаратов – брендов. Сильный бренд, обладающий хорошей репутацией и подкрепленный позитивным имиджем компании-производителя, улучшает выполнение терапевтического режима.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вне всякого сомнения, для достижения оптимальной комплаентности врач должен проинформировать пациента о необходимости назначения антибиотика, разъяснить как, когда и в течение какого времени необходимо принимать препарат, предупредить о возможных нежелательных явлениях терапии. Все указания должны быть простыми, четкими и обязательно сопровождаться письменной версией рекомендаций (по данным ряда исследова-

ний, всего через час после посещения врача 60% пациентов не могут воспроизвести рекомендации этого самого врача).

Как уже говорилось выше, самая частая ошибка пациентов – неумышленный пропуск единственных доз препарата. Чтобы свести к минимуму данную ошибку, следует привязать прием препарата к одному из привычных действий пациента. В частности, антибиотик можно принимать во время приема пищи, например за завтраком или после чистки зубов. Даже простые напоминания, напечатанные и расположенные в удобном месте, напоминания на сотовом телефоне или персональном компьютере, таймеры, оповещающие о часе приема лекарственного средства и пр., способны значительно улучшить комплаентность [2, 3, 12].

Все большую популярность в последнее время завоевывают различные таймеры, предупреждающие пациента звуковым сигналом о необходимости приема препарата. К их несомненному удобству необходимо отнести возможность программирования времени приема препаратов в течение всего курса терапии. Для пожилых пациентов, получающих постоянную терапию в течение длительного времени, очень удобны раскладки для лекарственных средств, позволяющие заблаговременно разложить препараты по часам приема.



Поступила / Received 14.10.2019  
Отрецензирована / Review 31.10.2019  
Принята в печать / Accepted 05.11.2019

## Список литературы / References

1. Pechere J.C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(3):245-253. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.09.026.
2. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(6):897-903. doi: 10.1093/jac/dkf046.
3. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008;10(1):50-59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11575741>.  
Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Patient Compliance with Antimicrobial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (CMAC)*. 2008;10(1):50-59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11575741>.
4. Cockburn J., Reid A.L., Bowman J., Sanson-Fisher R. Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice. *Med J Aust*. 1987;147(7):324-328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3498877>.
5. Зайцев А.А., Клочков О.И., Синопальников А.И. Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара (фармакоэкономический анализ). *Клиницист*. 2007;(4):22-28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13622040>.  
Zaitsev A.A., Klochkov O.I., Sinopalnikov A.I. Treatment for community-acquired pneumonia in military personnel in the inpatient setting (pharmacoeconomic analysis). *Klinitsist = The Clinician*. 2007;(4):22-28. (In Russ.) available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13622040>.
6. Favre O., Delacrétaz E., Badan M., Glauser M., Waeber B. Relationship between the prescriber's instructions and compliance with antibiotherapy in outpatients treated for an acute infectious disease. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(3):175-178. doi: 10.1002/j.1552-4604.1997.tb04778.x.
7. Branthwaite A., Pechere J.C. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res*. 1996;24(3):229-238. doi: 10.1177/030006059602400301.
8. Greenberg R.N. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther*. 1984;6(5):592-599. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6383611>.
9. Sclar D.A., Tartaglione T.A., Fine M.J. Overview of issues related to medical compliance with implications for outpatient management of infectious diseases. *Infect Agents Dis*. 1994;3(5):266-273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7866659>.
10. Kardas P. Compliance to antibiotics in outpatients treated for respiratory infections. *Pneumonol Alergol Pol*. 1999;67(9-10):398-408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10808383>.
11. Ellerbeck E., Khallaf N., el Ansary K.S., Moursi S., Black R. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia. *J Trop Pediatr*. 1995;41(2):103-108. doi: 10.1093/tropej/41.2.103.
12. Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs*. 2003;63(20):2169-2184. doi: 10.2165/00003495-200363200-00002.
13. Lima J., Nazarian L., Charney E., Lahti C. Compliance with short-term antimicrobial therapy: some techniques that help. *Pediatrics*. 1976;57(3):383-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1256949>.

14. Dimopoulos G., Matthaiou D.K., Karageorgopoulos D.E., Grammatikos A.P., Athanassa Z., Falagas M.E. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008;68(13):1841-1854. doi: 10.2165/00003495-200868130-00004.
15. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека*. 2006;(16):11. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6667>.  
Sinopalnikov A.I., Zaicev A.A. Clinical efficacy and safety of step-wise azithromycin monotherapy in patients with community-acquired pneumonia in a hospital. *Pharmateca = Farmateka*. 2006;(16):11. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6667>.
16. Li J., Winston L., Moore D., Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(9):783-790. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.04.023.
17. Torres A., Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(8):1203-1212. doi: 10.1517/14656566.2012.688952.
18. Zanel G., Noreddin A.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1(5):459-463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11764770>.
19. Chien S., Wrong F., Fowler C.L., Callery-D'Amico S.V., Williams R.R., Nayak R., Chow A.T. Double-blind evaluation of safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-mg and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(4):885-888. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9559801>.

#### **Информация об авторах:**

**Зайцев Андрей Алексеевич**, д.м.н., профессор, главный пульмонолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105229, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; главный пульмонолог Министерства обороны РФ; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**Синопальников Александр Игоревич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: aisin@list.ru

#### **Information about the authors:**

**Andrey A. Zaytsev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Pulmonologist, Federal State Budgetary Institution «Main Military Clinical Hospital Named after Academician N.N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 3 Gospitalnaya Pl., Moscow, 105229, Russia; Chief Pulmonologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**Aleksandr I. Sinopal'nikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Head of Chair for Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: aisin@list.ru

# Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний

**Н.П. Княжеская**✉, e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Е.В. Бобков**, e-mail: ebobkov@outlook.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

Известно, что использование лекарственных растений, в т. ч. в составе комплексной терапии, значительно расширяет терапевтические возможности и позволяет добиться лучших клинических результатов. ВОЗ призвала правительства всех стран сделать традиционную медицину, использующую лекарственные травы, частью государственных систем здравоохранения. К препаратам для лечения кашля, возникающим на фоне респираторных заболеваний, предъявляют следующие требования: лекарственный препарат должен снимать воспаление дыхательных путей, обеспечивать их освобождение за счет секретолитического, секретомоторного действия и при этом облегчать сам кашель, бороться с причиной заболевания и его осложнениями, обеспечивая комплексный этиопатогенетический подход к лечению. Этим требованиям отвечает препарат, обладающий секретолитическим, отхаркивающим и противовоспалительным действием за счет содержащихся в его составе экстрактов лекарственных растений: тимьяна, плюща и первоцвета. Тимьян оказывает противовоспалительное, противовирусное и антибактериальное лекарственное действие, блокируя рост различных штаммов бактерий и грибов. Противовирусный эффект тимьяна в отношении вирусов гриппа, парагриппа и риносинциального вируса был продемонстрирован в тесте нейтрализации вирусного бляшкообразования. Эти свойства были доказаны до определенной степени и для экстрактов листьев плюща. Механизм действия начали изучать совсем недавно. Антибиотические эффекты были детально исследованы в условиях *in vitro*, в которых также были подтверждены противовирусное и противогрибковое действие. Плющ также обладает и антибактериальным эффектом, а экстракты корней первоцвета показали противогрибковую активность. Основным механизмом действия фитопрепарата включает нормализацию вязкости слизи, противовоспалительный и бронхолитический эффекты. Имеются определенные группы пациентов (дети, пожилые), в терапии которых использование фитопрепарата является особо целесообразным.

Рассматриваемый препарат выпускается в двух основных лекарственных формах: сироп, включающий жидкие экстракты травы тимьяна и листьев плюща, и таблетки (Бронхипрет ТП), имеющие в составе сухие экстракты тимьяна и корней первоцвета. В процессе производства препарата применяются высокоэффективные технологии извлечения экстрактов из растительного сырья, в частности щадящая низкотемпературная вакуумная экстракция в закрытом цикле, позволяющая максимально предотвратить количественные и качественные изменения активных компонентов.

**Ключевые слова:** фитопрепараты, фитотерапия, тимьян, первоцвет, плющ, сапонины, флавоноиды.

**Для цитирования:** Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет.* 2019;(15):70-76. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Phytopreparations in respiratory therapy

**Nadezhda P. Knyazheskaya**✉, e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Evgeniy V. Bobkov**, e-mail: ebobkov@outlook.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

It is known that the use of medicinal plants, including as part of comprehensive therapy, significantly enhances therapeutic capabilities and allows you to achieve better clinical results. WHO called on all governments to make traditional medicine using medicinal herbs a part of public health systems. Cough medicines for respiratory diseases are subject to the following requirements: the drug should relieve inflammation of the respiratory tract, ensure their release through secretolytic, secretomotor action, and at the same time facilitate coughing, combat the cause of the disease and its complications, providing a comprehensive etiopathogenetic approach to treatment. The preparation possessing secretolytic, expectorant and anti-inflammatory action due to extracts of medicinal plants contained in its structure: thyme, ivy and primrose meets these requirements. Thyme has anti-inflammatory, antiviral and antibacterial medicinal effect, blocking the growth of various strains of bacteria and fungi. The antiviral effect of thyme against influenza, parainfluenza and rhinosyncytial virus was demonstrated in the test of neutralization of viral plaque formation. These properties have also been proven to a certain extent for ivy leaf extracts. The mechanism of action has only recently been studied. Antibiotic effects have been studied in detail *in vitro*, which also confirmed the antiviral and antifungal effects. Ivy also has an antibacterial effect, and extracts of primrose roots showed antifungal activity. The main mechanism of action of the phytopreparation includes normalization of mucous viscosity, anti-inflammatory and broncholytic effects. There are certain groups of patients (children, elderly) in whose therapy the use of the phytopreparation is particularly appropriate.

The drug under consideration is produced in two main dosage forms: a syrup containing liquid extracts of thyme herb and ivy leaves, and tablets (Bronchipret TP) containing dry extracts of thyme and primrose roots. In the process of production of the preparation highly effective technologies of extraction of extracts from plant raw materials are applied, in particular, gentle low-temperature vacuum extraction in a closed cycle, which allows to prevent quantitative and qualitative changes of active components as much as possible.

**Keywords:** phytopreparations, phytotherapy, thyme, primrose, ivy, saponins, flavonoids.

**For citation:** Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in therapy of respiratory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):70-76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Мокрота и кашель – частые и, как правило, сопряженные симптомы поражения органов дыхания. Учитывая то, что кашель является одним из проявлений, нередко единственным, какого-либо заболевания или патологического состояния попытки устранения данного симптома без объяснения его причины, безусловно, ошибочны. При установлении природы кашля в первую очередь необходимо проведение этиотропного или патогенетического лечения основного заболевания. Параллельно может проводиться и симптоматическая терапия кашля, которая является или противокашлевой, то есть предотвращающей и подавляющей кашель, или отхаркивающей (прокашлевой), то есть обеспечивающей большую эффективность кашля.

Противокашлевая терапия показана в тех случаях, когда кашель не способствует очищению дыхательных путей. Неспецифическая противокашлевая терапия является, скорее, симптоматической (например, при коклюше), и ей отводится ограниченное место, так как необходимо установить причины кашля и назначить целенаправленное лечение. При заболевании бронхолегочного аппарата кашель чаще всего сопровождается отделением мокроты.

Мокрота – выделяемый при влажном кашле продукт воспаленных слизистых оболочек трахеи, бронхов и легких. Источником образования трахеобронхиальной слизи являются бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминальных бронхиол и альвеол. Составной частью бронхиального секрета являются также компоненты сывороточного происхождения (транссудат, экссудат) и продукты распада клеток. Процесс образования бронхиального секрета, его продвижения в проксимальном направлении является одной из защитных функций органов дыхания. Суточный объем бронхиального секрета колеблется в широких пределах и составляет от 10–15 мл до 100–150 мл или в среднем 0,1–0,75 мл на 1 кг массы тела. Здоровый человек не ощущает избытка слизи, что не вызывает рефлекторной кашлевой реакции из-за существующего физиологического механизма выделения слизи из трахеобронхиального дерева – мукоцилиарного клиренса (транспорта). Бронхиальный секрет не только механически защищает эпителий от микробов, но и обладает бактериостатическими свойствами. При патологических состояниях, сопровождающихся мукостазом, снижается защитная функция эпителиального покрова бронхиальных

путей. Скопление бронхиального секрета влияет не только на дренажную функцию бронхов, но и снижает местные иммунологические процессы, так как при вязком бронхиальном секрете снижается содержание в нем секреторного IgA, что, естественно, снижает местную защиту.

Существуют различные варианты нарушения мукоцилиарного клиренса, связанных как с изменением характера мокроты, так и с изменением скоординированной деятельности ресничек эпителия слизистой бронхов. Мокрота может быть жидкой, и тогда она легко смещается по бронхиальному дереву, достигает кашлевых рецепторов, вызывает кашель и легко откашливается. Вязкая мокрота плохо смещается из дистальных отделов воздухоносных путей, она может фиксироваться на слизистой бронхов, и требуются значительные усилия для ее отделения – возникает многократный кашель.

В подавляющем большинстве бронхолегочных заболеваний требуется улучшение «дренажной» функции бронхиальных путей, в том числе и с помощью фармакологических средств. В последнее время появились новые лекарственные препараты, которые позволяют изменять реологические свойства мокроты и показатели адгезии, а также облегчать выведение мокроты физиологическим путем. Длительное время основными препаратами, применяемыми для этой цели, были отхаркивающие средства, действие которых в значительной мере связано со стимуляцией рецепторов слизистых оболочек бронхиального дерева и механическим усилением продвижения мокроты.

Ряд современных лекарственных препаратов позволяет изменять реологические свойства мокроты и показатели адгезии, а также облегчать выведение мокроты физиологическим путем. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в области синтетической фармакологии (муколитики), по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большинство больных целесообразно лечить препаратами растительного происхождения, при этом задача современной научной и практической медицинской общественности – обеспечить интеграцию современной фитотерапии в систему здравоохранения. Благодаря тому, что биологически активные вещества растений более естественно включаются в обменные процессы, лечение растительными лекарственными препаратами отличает лучшая переносимость, меньшая частота развития побочных эффектов и осложнений. К преимуществам лекарственных растений можно отнести также их высокую биологическую активность и широкий терапевтический индекс (разницу между

терапевтической и токсической дозой). В мировой медицине активно используется более 20 000 лекарственных растений. Множество из них изучены подробнейшим образом и описаны в специальных монографиях ВОЗ [1–3] и ЕМА (Европейское медицинское агентство), содержащих экспериментальную и клиническую доказательную базу по каждому из включенных наиболее широко используемых 235 растений. К преимуществам препаратов растительного происхождения можно отнести низкий риск развития побочных эффектов: прием большинства лекарственных трав хорошо переносится пациентами, с меньшим количеством нежелательных последствий, чем у фармацевтических препаратов. Фитолечение можно использовать значительно дольше, чем обычные медицинские препараты, у него относительно низкая стоимость и широкая доступность за счет безрецептурного статуса. Особенно актуально использовать эти препараты в детской практике [4–6]. Особо остро стоит вопрос о качестве растительных препаратов. История фитотерапии насчитывает не одну тысячу лет, но в XXI веке это направление получило новый импульс к развитию и стало очень популярным среди врачей и пациентов. Современной фитотерапии удалось преодолеть недостатки старых препаратов этой группы: отсутствие четкой дозировки (при самостоятельном приготовлении), риск побочных эффектов за счет неправильного дозирования, риск отравления при самостоятельном сборе (риск неправильного определения растения и, как следствие, отравления). Кроме того, часто отсутствовал надежный контроль сырья: растительные лекарственные вещества не проходили проверки и исследования. Также качество растительного сырья может меняться в зависимости от места и времени сбора. Также очень важна стандартизация производства и состава. Таким образом, клинические исследования, проведенные для одного фитопрепарата, вовсе не будут гарантировать аналогичность эффективности для другого, имеющего схожий состав растений. Обеспечить высокое качество фитопрепаратов помогает технология фитониринга, разработанная немецкой фитомармацевтической компанией «Бионорика». Так что же такое фитониринг? Это лучший способ использовать сокровищницу природы в целях оздоровления человека и создание фитопрепаратов с подтвержденной эффективностью. Термин образован соединением слов **phytos** – растение и **engineering** – технология) и подразумевает получение лекарственных средств из растений с помощью инновационных технологий, с использованием современных научных методов [7]. Важнейшей частью фитониринга является самостоятельное выращивание необходимого лекарственного сырья. Как известно, растения одного вида не являются однородными по содержанию различных веществ. Состав варьируется в зависимости от климатических условий, типа почвы, воды, места произрастания. Поиск «идеального растения» осуществляется по всему миру. Из наиболее подходящих по составу образцов формируется посевной фонд. Отобранные растения, идеально подходящие по содержанию необходимых веществ, культивируются и выращиваются в соответствии с надлежащей сельскохозяйственной практикой. При этом проводится тщатель-

ный контроль качества поливной воды и почвы. Далее идет сбор урожая и подготовка растительного сырья для производства экстрактов. Процесс производства от сырья до готовой лекарственной формы стандартизирован и соответствует принципам Надлежащей производственной практики (GMP). Благодаря фитониринговым технологиям обеспечивается постоянство состава препаратов, которого, как известно, очень сложно добиться, когда речь идет о лекарственных средствах, изготавливаемых на основе растительного сырья. Фитониринг позволяет получать растительный препарат, однородный по своему качественному и количественному составу, а значит, и неизменный по своей эффективности и безопасности. Именно это постоянство состава обеспечивает доказательства эффективности, получаемые в ходе клинических исследований. Все это позволяет компании получать фитопрепараты наивысшего качества, эффективность и безопасность которых показана в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проведенных в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (GCP) и имеющих высокую степень доказательности [8, 9]. Поэтому при выборе фитопрепарата следует уделять особое внимание стране и компании, которая производит растительное лекарственное средство [10].

Действующими веществами препарата Бронхипрет® (сироп) являются следующие стандартизованные экстракты: жидкий экстракт травы тимьяна и жидкий экстракт листьев плюща; препарата Бронхипрет® ТП (таблетки, покрытые оболочкой) – сухой экстракт травы тимьяна и сухой экстракт корня первоцвета. Их комбинация позволяет достичь максимальной эффективности за счет синергического действия активных компонентов.

## АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ®

### Плющ обыкновенный вьющийся (*Hedera helix L.*)

Плющ обыкновенный вьющийся (син. – плющ вьющийся) представляет собой одно из наиболее хорошо изученных лекарственных растений. Экстракт листьев плюща широко применяется во многих странах Европы для лечения простудных заболеваний, сопровождающихся кашлем [11]. Основными активными компонентами листьев плюща, обуславливающими его эффективность при лечении кашля, считаются сапонины ( $\alpha$ -гедерин, гедерагин, гедерасопонин С (гедеракозид С), гедераколхизиды), а также флавоноиды (кемпферол, кверцетин). Бронхоспазмолитическое действие сапонинов плюща связывают с влиянием на  $\beta_2$ -адренергические рецепторы бронхов: в частности, способность  $\alpha$ -гедерина влиять на функционирование указанных рецепторов продемонстрирована в эксперименте *in vitro* [12]. Спазмолитическая активность экстракта из листьев плюща подтверждена исследованиями *in vitro* на экспериментальной ацетилхолин-индуцированной модели спазма с использованием участка кишечной стенки морской свинки, при этом выявлено, что наиболее мощными спазмолитиками являются  $\alpha$ -гедерин как представитель сапонинов и кемпферол как представитель флавоноидов [14]. Биохимической основой

указанного действия флавоноидов считается их способность угнетать активность простагландина E2 и лейкотриена D4, доказанная экспериментально [15].

Секретолитическая направленность экстракта листьев плюща реализуется за счет активации протеинкиназы A, а также участия в синтезе сурфактанта, что способствует разжижению мокроты путем влияния на ее гель-фазу. Помимо того, содержащиеся в листьях плюща сапонины взаимодействуют с рецепторами слизистой оболочки желудка, стимулируя откашливание путем рефлекторного воздействия на блуждающий нерв (гастропульмональный мукокинетический рефлекс) [16].

Экспериментально доказана также антимикробная активность сапонинов листьев плюща ( $\alpha$ -гедерин, гедерасапонин) в отношении таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Salmonella para A*, *Shigella flexneri*, *Bacillus anthracis* (при условии достаточно высокой концентрации), а также *Candida albicans*, *Microsporium* и пр. Сапонины листьев плюща проявляют также выраженные антиоксидантные свойства, сравнимые с таковыми у  $\alpha$ -токоферола [17, 18].

#### **Трава тимьяна (Thymi herba). Фармакологические свойства**

В тимьяне (народные названия: душистый садовый чабрец, фимиал, фимиамник, фимья) содержится эфирное масло, главной составной частью которого является тимол. Кроме того, в его эфирном масле также найдены корвакрол,  $\beta$ -цимол, 1-0-пинен, гамма-терпинен, терпинеол-(4), 1-борнеол ( $\alpha$ -камфол), кариофиллен, линалоол и др. Кроме эфирного масла, в траве обнаружены тритерпеновая тимуловая (сапониновая) кислота, тимус-сапонин (нейтральный), урсоловая, олеановая, кофейная, хинная, хлорогеновая и другие кислоты, а также флавоноиды, дубильные вещества, горечи и минеральные соли.

Было доказано, что тимол и корвакрол, являясь основными компонентами тимьяна, уничтожают бактерии, вызывающие инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, способствуют отхождению мокроты, помогая удалять из легких слизь. Тимол, таким образом, обладает антисептическим, дезинфицирующим и бактерицидным действием. Поэтому тимьян обыкновенный издавна очень ценился греками, римлянами, египтянами как лекарственное и пряное растение, причем больше как лекарственное.

Итак, тимьян обладает секретолитическими, отхаркивающими, бронхоспазмолитическими, антибактериальными и противовоспалительными свойствами. Этим объясняется использование травы тимьяна в производстве противомикробных, отхаркивающих средств, а также средств спазмолитического действия. Содержащиеся в тимьяне терпены способствуют в первую очередь отделению мокроты при кашле, а флавоноиды оказывают спазмолитическое действие. Кроме того, тимол обладает сильным противомикробным эффектом, действуя против различных бактерий, вирусов и грибов [19–21].

Препараты из тимьяна относятся к наиболее распространенным отхаркивающим средствам растительного происхождения. Учитывая хорошую переносимость, без-

опасность и высокую эффективность, препараты на основе тимьяна рекомендованы также и для лечения детей.

Еврокомиссия, а также ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) дали положительную оценку данному лекарственному препарату и одобрили его применение в терапевтических целях при симптомах бронхита и катарах верхних дыхательных путей. Препараты из тимьяна могут применяться так же как поддерживающая терапия при коклюше и астме. Эффективность действия тимьяна и его хорошая переносимость пациентами подтверждены проведенными клиническими исследованиями [22, 23].

Применение экстракта листьев плюща в сочетании с экстрактом травы тимьяна обеспечивает взаимную синергию: в то время как тимол и корвакрол стимулируют возбуждение  $\beta_2$ -рецепторов,  $\alpha$ -гедерин способствует увеличению числа свободных  $\beta_2$ -рецепторов на поверхности бронхиальных клеток и увеличивает продолжительность фазы их возбуждения [19].

#### **Корень первоцвета (Prímula veris). Фармакологические свойства**

Основными активными веществами корня первоцвета являются сапонины и фенольные гликозиды.

Противовоспалительный эффект экстракта корня первоцвета обусловлен в том числе и его влиянием на высвобождение медиаторов воспаления, в частности интерлейкина-8 (то есть на липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты), что также подтверждено результатами экспериментов *in vitro* [25]. Наиболее важно отметить, что первоцвет обладает отхаркивающими, секретолитическими, противовоспалительными и противовирусными свойствами. Секретолитический эффект оказывается как за счет гастропульмонального рефлекторного механизма действия сапонинов, так и благодаря наличию примеврина.

Заслуживает внимания тот факт, что в комбинации с экстрактами тимьяна указанный эффект был более выражен по сравнению с простым суммированием эффектов, что подтверждает синергизм их действия.

Также важно отметить, что кроме указанных свойств первоцвет содержит антивирусный компонент, эффективно действующий против вируса гриппа А [3, 4, 26].

Еврокомиссия рекомендует применять корень примулы при катарах дыхательных путей, при кашле с образованием мокроты и хроническом бронхите.

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ®**

Все лекарственные формы препарата Бронхипрет® содержат высококачественные экстракты тимьяна и листьев плюща, которые производятся по разработанной внутри компании технологии и согласно запатентованным процессам, поэтому их обозначают как «особые экстракты». Наряду с особым экстрактом тимьяна, твердая лекарственная форма препарата Бронхипрет® ТП содержит сухой экстракт из корня первоцвета весеннего (примулы). Для достижения необходимого уровня активных

веществ используется растительное сырье высокого качества, которое обеспечивается за счет постоянного контроля селекции, выращивания и сбора растений, а также применения прогрессивных технологий сушки и экстракции со строгим соблюдением директив ВОЗ.

Благодаря данным об эффективности и безопасности при лечении кашля, Бронхипрет входит в рекомендации Немецкого респираторного общества (DGP) по лечению кашля, изданные в 2019 г.

Проведен ряд клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность препарата Бронхипрет®

Ismail с соавт. в 2003 г. завершили многоцентровое когортное исследование, целью которого было сравнение эффективности и безопасности комбинированного фитопрепарата Бронхипрет® (в форме таблеток, капель и сиропа) и синтетических муколитических средств (амброксол и ацетилцистеин). В данном исследовании, проведенном на базе 771 медицинского центра в Германии, приняли участие >7 тыс. пациентов с острым неосложненным бронхитом или обострением хронического бронхита с продуктивным кашлем, требующим лечения. При этом длительность симптомов заболевания до установления диагноза не превышала 3 сут. В целом в группы пациентов, получавшие Бронхипрет® в той или иной форме, были отнесены 1 490 детей в возрасте ≤12 лет и 3 139 взрослых и подростков в возрасте >12 лет. Критериями исключения считали необходимость в базисной бронхолитической терапии соответствующего заболевания дыхательных путей (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)). При необходимости допускалось параллельное применение антибиотикотерапии, однако готовые комбинированные препараты синтетических муколитиков и антибиотиков не назначались. Все участники были рандомизированы по демографическим показателям методом подбора пар (matched pair), а также по тяжести заболевания. В ходе исследования синтетические муколитики применяли: амброксол – 479 детей и 590 лиц в возрасте >12 лет, ацетилцистеин – 299 детей и 1 044 лица >12 лет. В качестве основных клинических критериев эффективности терапии определяли: температуру тела, аускультативные данные (с покашливанием и без него). Помимо того, пациентов (или их родителей, если речь шла о детях) просили оценить кашель (по частоте дневных и ночных приступов, болезненности, характеру) и мокроту (количество, вид, вязкость), а также общее состояние больного по трехбалльной шкале (без улучшения, улучшение, выздоровление). Параллельно регистрировали сообщения о нежелательных эффектах лечения. При применении препарата Бронхипрет® у пациентов детского возраста достоверно определено его преимущество в отношении влияния на качество, количество и вязкость отделяемой мокроты по сравнению с амброксолом; в отношении ацетилцистеина подобная тенденция сохраняется, не достигая уровня статистической достоверности. Бронхипрет также продемонстрировал более высокую эффективность при лечении взрослых с острым неосложненным либо обострением хронического бронхита (по таким критериям, как аускультативная картина, частота

кашля ночью и днем, болезненность и качество кашля, количество и вязкость мокроты). Также важно, что побочные эффекты (преимущественно со стороны пищеварительного тракта) при применении Бронхипрета отмечали существенно реже по сравнению с синтетическими муколитиками [27].

Заслуживают внимания и два исследования, выполненных по золотому стандарту доказательной медицины, – двойному слепому рандомизированному плацебо-контролируемому дизайну. В первом в течение 11 дней в параллельных группах оценивалась эффективность и безопасность комбинации сухого экстракта травы тимьяна и корня первоцвета и плацебо при лечении пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. В исследование был включен 361 пациент. Результаты этого исследования показали, что среднее снижение приступов кашля на 7–9-й дни отмечалось в 67,1% случаев при использовании *тимьян + первоцвет* по сравнению с 51,3% в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Симптомы острого бронхита быстро уменьшились в обеих группах (улучшение по шкале BSS), но регресс был быстрее и ответ лучше в группе комбинации *тимьян + первоцвет* по сравнению с плацебо к 4-му дню наблюдения (77,5% против 60,1%,  $p = 0,0006$ ) и на 10-й день (92,9% против 75,8%,  $p < 0,0001$ ). Нежелательные явления для комбинации тимьяна и первоцвета были редкими (1,6% пациентов), нетяжелыми и преходящими. Нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота) или аллергические реакции, которые отмечались при монотерапии корнем первоцвета и травой тимьяна, в данном исследовании не наблюдались [28].

Во втором исследовании изучалась эффективность и безопасность жидкого экстракта тимьяна и листьев плюща (Бронхипрет сироп). В исследовании приняли участие 363 пациента с острым бронхитом. Больные принимали Бронхипрет сироп ( $n = 182$ ) или плацебо ( $n = 179$ ). В результате было показано, что уменьшение приступов кашля с 7 по 9-й дни отмечено у 68,7% пациентов на фоне терапии Бронхипретом сироп по сравнению с 47,6% в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Симптомы острого бронхита быстро уменьшились в обеих группах (улучшение по шкале BSS), но регресс симптомов был достоверно быстрее в группе пациентов Бронхипрет сироп ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с плацебо [29]. Представленные исследования демонстрируют эффективность сиропа и таблеток Бронхипрет в отношении более раннего снижения частоты приступов кашля, улучшения отхождения мокроты в дневное время, нормализации ночного сна (нарушения которого были связаны с ночным кашлем), динамики тяжести бронхита, доли лиц с положительным ответом на терапию.

По данным Г.И. Дрынова, в период 2005–2009 гг. под наблюдением специалистов Первого Московского государственного медицинского университета находилось 648 пациентов (из них 146 детей в возрасте 2–15 лет), страдающих аллергическим риносинуситом, бронхиальной астмой легкой и средней тяжести течения и при этом частыми (>3 раз в год) ОРВИ. При этом пациентам 1-й группы ( $n = 550$ ) в комплексную терапию включали препарат Бронхипрет® в течение 3 мес., в то время как паци-

енты 2-й (n=98) группы получали стандартную терапию. Было отмечено сокращение частоты ОРВИ и обострений хронических инфекций верхних дыхательных путей в 1-й группе. Эффект проявлялся с первых дней лечения и продолжал нарастать в последующие недели, что свидетельствует о целесообразности длительного применения препарата. Кроме того, выявлено уменьшение клинических проявлений бронхиальной астмы и аллергического ринита, непосредственно связанных с инфекционным процессом в верхних дыхательных путях, благодаря чему удалось снизить потребность в применении антибиотиков. Все 550 (100%) пациентов 1-й группы за период лечения жалоб на непереносимость препарата не предъявляли. За 12 мес. наблюдения после завершения курса лечения у лиц, получавших Бронхипрет®, отметили снижение частоты ОРВИ до 1,32 случая в год, в то время как в контрольной группе подобной динамики не наблюдали.

Таким образом, секретолитическое, бронхоспазмолитическое, противовоспалительное и антимикробное действие комбинированного фитопрепарата Бронхипрет® многократно подтверждено результатами крупных клинических исследований как отечественных, так и зарубежных специалистов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Бронхипрет® пациентами как взрослого, так и детского возраста, что подтверждено и доказано в ходе крупных мультицентровых исследований, в том числе двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых.

В то же время необходимо помнить, что растительные экстракты являются уникальными и не взаимозаменяемыми вследствие уникальности производственного процесса, а, следовательно, результаты таких исследований не могут считаться действительными в отношении аналогичных экстрактов, полученных с применением иного производственного процесса. Создание генериков в этой области невозможно.

Разнообразие форм выпуска препарата Бронхипрет® (сироп; таблетки, покрытые оболочкой) позволяет корректно подобрать адекватную терапию с учетом возраста и индивидуальных потребностей каждого пациента, что способствует повышению комплаентности.



Поступила / Received 07.10.2019  
Отрецензирована / Review 21.10.2019  
Принята в печать / Accepted 25.10.2019

## Список литературы

- Newman DJ., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016;79(3):629-61. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
- Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). Женева: ВОЗ; 2010. Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17534ru/s17534ru.pdf>.
- Wagner L, Cramer H, Klose P, Lauche R, Gass F, Dobos G, Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed.* 2015;22(6):359-68. doi: 10.1159/000442111.
- Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Федосенко М.В., Промыслова Е.А. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(5):488-493. doi: 10.15690/pf.v13i5.1645.
- Paul I.M. Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. *Lung.* 2012;190(1):41-4. doi: 10.1007/s00408-011-9319-y.
- Малахов А.Б., Фарбер И.М., Шахназарова М.Д., Великорецкая М.Д. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. Лечебное дело. 2016;(2):22-27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
- Астафьева Н.Г., Генпе Н.А., Кобзев Д.Ю. *Природная сила растений при лечении кашля. От эмпирического использования к доказательной медицине.* М.: Медиа-Сфера; 2017.
- Попп М. Технология фитониринга: неисчерпаемый потенциал, большие перспективы. *Здоровье Украины.* 2007;(13-14):60-61.
- EMA: Committee on herbal medicinal products (HMPC) Assessment report on *Hedera helix* L. folium, European Medicines Agency, London; 2011. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Котлуков В.К., Казюкова Т.В., Антипова Н.В. Фитотерапия кашля при респираторных инфекциях у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2014;(1):50-54.
- Holzinger F., Chenot J.F. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
- Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Häberlein H. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry.* 2009;48(15):3477-3482. doi: 10.1021/bi802036b.
- Greunke C., Hage-Hülsmann A., Sorkalla T., Keksal N., Häberlein F., Häberlein H. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the beta 2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:92-98. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.002.
- Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med.* 1997;63(2):125-129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
- Capasso A., Pinto A., Sorrentino R., Capasso F. Inhibitory effects of quercetin and other flavonoids on electrically-induced contractions of guinea pig isolated ileum. *J Ethnopharmacol.* 1991;34(2-3):279-281. doi: 10.1016/0378-8741(91)90048-1.
- Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry.* 2000;53(8):905-909. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00503-8.
- Gülçin I., Mshvildadze V., Gepdiremen A., Elias R. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F. *Planta Med.* 2004;70(6):561-563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241892>.
- Holzinger F., Chenot J.F. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
- Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A.M. Treatment of cough in respiratory tract infections - the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek.* 2016;69(6):791-798. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214817>.
- Tschiggerl C., Bucar F. Influence of saponin plants on the volatile fraction of thyme in herbal teas. *Fitoterapia.* 2011;82(6):903-910. doi: 10.1016/j.fitote.2011.05.006.
- Sienkiewicz M., Łysakowska M., Denys P., Kowalczyk E. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. *Microb Drug Resist.* 2012;18(2):137-148. doi: 10.1089/mdr.2011.0080.
- Engelbertz J., Lechtenberg M., Studt L., Hensel A., Verspohl E.J. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(3):848-853. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.025.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L., Marceca M.T., Guffanti E.E. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology.* 2006;76(2):61-68. doi: 10.1159/000089719.
- Müller A., Ganzera M., Stuppner H. Analysis of phenolic glycosides and saponins in *Primula elatior* and *Primula veris* (*primula* root) by liquid chromatography, evaporative light scattering detection and mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2006;1112(1-2):218-23. doi: 10.1016/j.chroma.2005.10.067.
- Науэрт К., Бентлей К., Фибих Б. Лабораторные исследования муколитического действия лекарственных средств, составленных из тимьяна и примулы в заданной пропорции. *Фитотерапия. Сборник трудов конгресса;* 2005. с 31.
- Ismael C., Willer G., Steindl H. Bronchipret bei akuter Bronchitis (Eine Kohortenstudie mit Bronchipret® versus chemisch definierte Mukopharmaka). *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin (Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin).* 2003;15(4):171-175. Available at: <http://www.ganzheitsmedizin.ch/ganzheitsmedizininhalt.html>.
- Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with produc-

- tive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607–615. doi: 10.1055/s-0031-1296656.
28. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
29. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Пискун А.М. Лечение респираторных вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями. Репринт, 1–4 с. Заболеваемость населения Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2007;1(166):50–51.

## References

- Newman DJ, Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod*. 2016;79(3):629–61. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
- WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Geneva: WHO; 2010. (In Russ). Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17534ru/s17534ru.pdf>.
- Wagner L, Cramer H, Klose P, Lauche R, Gass F, Dobos G, Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359–68. doi: 10.1159/000442111.
- Selimzianova L.R., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Promyslova E.A. Phytotherapy: Present State of the Issue. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):488–493. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v13i5.1645.
- Paul I.M. Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. *Lung*. 2012;190(1):41–4. doi: 10.1007/s00408-011-9319-y.
- Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Shishov A.Ya. Modern Herbal Remedies for the Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *Lechebnoe delo = General medicine*. 2016;(2):22–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
- Astaf'yeva N.G., Geppe N.A., Kobzev D.YU. *Natural strength of plants in the treatment of coughing. From empirical use to evidence-based medicine*. Moscow: Media Sphere; 2017. (In Russ.)
- Popp M. Technology of phytonering: infinite potential, great prospects. *Zdorov'ye Ukrainy = Health of Ukraine*. 2007;(13–14):60–61. (In Russ.)
- EMA: Committee on herbal medicinal products (HMPC) Assessment report on *Hedera helix l. folium*, European Medicines Agency, London; 2011. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Kotlukov V.K., Kazyukova T.V., Antipova N.V. Phytotherapy of cough in respiratory tract infections in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2014;(1):50–54. (In Russ.)
- Holzinger F., Chenot J.F. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
- Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Häberlein H. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry*. 2009;48(15):3477–3482. doi: 10.1021/bi802036b.
- Greunke C., Hage-Hülsmann A., Sorkalla T., Keksell N., Häberlein F., Häberlein H. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the  $\beta_2$ -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:92–98. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.002.
- Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med*. 1997;63(2):125–129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
- Capasso A., Pinto A., Sorrentino R., Capasso F. Inhibitory effects of quercetin and other flavonoids on electrically-induced contractions of guinea pig isolated ileum. *J Ethnopharmacol*. 1991;34(2–3):279–281. doi: 10.1016/0378-8741(91)90048-1.
- Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry*. 2000;53(8):905–909. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00503-8.
- Gülçin I., Mshvildadze V., Gepdiremen A., Elias R. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacoside-E and hederacoside-F. *Planta Med*. 2004;70(6):561–563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241892>.
- Holzinger F., Chenot J.F. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
- Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A.M. Treatment of cough in respiratory tract infections - the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek*. 2016;69(6):791–798. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214817>.
- Tschiggerl C., Bucar F. Influence of saponin plants on the volatile fraction of thyme in herbal teas. *Fitoterapia*. 2011;82(6):903–910. doi: 10.1016/j.fitote.2011.05.006.
- Sienkiewicz M., Łysakowska M., Denys P., Kowalczyk E. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. *Microb Drug Resist*. 2012;18(2):137–148. doi: 10.1089/mdr.2011.0080.
- Engelbertz J., Lechtenberg M., Studt L., Hensel A., Verspohl E.J. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(3):848–853. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.025.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L., Marceca M.T., Guffanti E.E. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*. 2006;76(2):61–68. doi: 10.1159/000089719.
- Müller A., Ganzer M., Stuppner H. Analysis of phenolic glycosides and saponins in *Primula elatior* and *Primula veris* (primula root) by liquid chromatography, evaporative light scattering detection and mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2006;1112(1–2):218–23. doi: 10.1016/j.chroma.2005.10.067.
- Nauert K., Bentley K., Fibiak B. Laboratory studies of the mucolytic effect of drugs composed of thyme and primrose in a given proportion. *Fitoterapija. Sbornik trudov kongressa = Phytotherapy. Collected works of Congress*; 2005. p. 31
- Ismail C., Willer G., Steindl H. Bronchipret bei akuter Bronchitis (Eine Kohortenstudie mit Bronchipret® versus chemisch definierte Mukopharmaka). *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin (Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin)*. 2003;15(4):171–175. Available at: <http://www.ganzheitsmedizin.ch/ganzheitsmedizininhalt.html>
- Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607–615. doi: 10.1055/s-0031-1296656.
- Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
- Drynov G.I., Ivanyushina O.K., Piskun A.M. Treatment of respiratory viral infections in patients with allergic diseases. Reprint, 1–4 p. Morbidity of the population of the Russian Federation. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Population health and environment*. 2007;1(166):50–51.

## Информация об авторах:

**Княжеская Надежда Павловна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Бобков Евгений Валерьевич**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ebobkov@outlook.com

## Information about the authors:

**Nadezhda P. Knyazheskaya**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pulmonology of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Evgeniy V. Bobkov**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of Paediatrics Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: ebobkov@outlook.com

# Внебольничная пневмония у госпитализированных больных: клинические рекомендации

А.А. Зайцев<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

А.И. Синопальников<sup>2</sup>, e-mail: aisin@list.ru

<sup>1</sup> Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

Внебольничная пневмония до настоящего времени является краеугольным камнем практического здравоохранения вследствие высокой заболеваемости и смертности. Основным возбудителем внебольничной пневмонии остается *Streptococcus pneumoniae* (30–50%), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* встречаются в 3–5%. В последние годы актуальной проблемой является распространение среди пневмококков штаммов, устойчивых к действию макролидных антибиотиков (~30%), и изолятов со сниженной чувствительностью к β-лактамам. На страницах международных рекомендаций в настоящее время важное значение в диагностике внебольничной пневмонии отдается биологическим маркерам воспалительного ответа. Так, у пациентов с неопределенным диагнозом «внебольничная пневмония» в случае концентрации С-реактивного белка ≥ 100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%, при концентрации ≤ 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным. С целью оценки тяжести, прогноза и определения показаний к госпитализации в ОРИТ всем госпитализированным пациентам с внебольничной пневмонией необходимо использовать критерии IDSA/ATS или шкалу SMART-COP. При планировании тактики антимикробной терапии у госпитализированных больных целесообразно рубрифицировать пациентов с учетом факторов риска неэффективности терапии. При отсутствии таковых антибиотиками выбора являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат и др.), ампициллин; альтернативный режим терапии предполагает использование респираторных фторхинолонов. У пациентов с сопутствующими заболеваниями и другими факторами риска инфицирования резистентными микроорганизмами препаратами выбора являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат и др.), цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны, у отдельных категорий пациентов могут применяться цефтаролин и эртапенем. В отношении цефтаролина стоит отметить, что его применение в настоящее время является привлекательной стратегией в связи с его широким спектром активности, включая резистентные штаммы пневмококка и *S. aureus*. Отдельное внимание в публикации уделено режимам антимикробной терапии при тяжелой внебольничной пневмонии, отражены критерии оценки эффективности, длительность применения антибиотиков.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, антимикробная терапия, цефтаролин фосамил, клинические рекомендации

**Для цитирования:** Зайцев А.А., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у госпитализированных больных: клинические рекомендации. *Медицинский совет*. 2019;(15):79-88. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-79-88.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Community-acquired pneumonia in hospitalized patients: clinical guidelines

Andrey A. Zaytsev<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

Aleksandr I. Sinopal'nikov<sup>2</sup>, e-mail: aisin@list.ru

<sup>1</sup> Acad. N.N. Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; 3, Hospital'naya pl, Moscow, 105229, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya st, Moscow, 125993, Russia

## Abstract

Community-acquired pneumonia is still the cornerstone of practical public health care due to high morbidity and mortality. *Streptococcus pneumoniae* (30–50%), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* remain the main cause of community-acquired pneumonia (3–5%). In recent years, the spread of strains resistant to macrolide antibiotics (~30%) and isolates with reduced sensitivity to β-lactams among pneumococci has been a topical problem. On the pages of international recommendations, biological markers of inflammatory response are of great importance in the diagnosis of community-acquired pneumonia. Thus, in patients with an uncertain diagnosis of «community-acquired pneumonia» in case of concentration of C-reactive protein ≥ 100 mg/l its specificity in confirming the diagnosis exceeds 90%, at a concentration of < 20 mg/l the diagnosis of pneumonia is unlikely.

All hospitalized patients with community-acquired pneumonia should use the IDSA/ATS criteria or SMART-COP scale to assess severity, predict and determine admission to intensive care unit. When planning antimicrobial therapy tactics in hospitalized patients, it is advisable to categorize patients taking into account risk factors for ineffective therapy. In the absence of such, choice of antibiotics are inhibitor-proof aminopenicillins (amoxicillin/clavulanate, etc.), ampicillin; the alternative therapy mode involves the use of respiratory fluoroquinolones.

In patients with comorbidities and other risk factors for infection with resistant microorganisms, the drugs of choice are inhibitor-proof aminopenicillins (amoxicillin/clavulanate, etc.), III generation cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone), respiratory fluoroquinolones, and ceftaroline and ertapenem may be used in certain categories of patients. With regard to ceftaroline, it is worth noting that its use is currently an attractive strategy due to its wide range of activities, including resistant strains of pneumococcus and *S. aureus*. Special attention in the publication is paid to antimicrobial therapy modes in case of severe community-acquired pneumonia, the criteria of efficacy assessment and duration of antibiotics application are reflected.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, ceftaroline fosamil, clinical guidelines

**For citation:** Zaytsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Community-acquired pneumonia in hospitalized patients: clinical guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):79-88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-79-88.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных заболеваний и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. В данном случае чрезвычайно метким представляется высказывание Вильяма Ослера, сравнивавшего пневмонию с надежным лоцманом человека на пути к его смерти<sup>1</sup>. В настоящее время, по данным официальной статистики, ежегодная заболеваемость ВП в Российской Федерации составляет в среднем 370–400 случаев на 100 тыс. населения, а смертность – 17–18 на 100 тыс. жителей [8]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония вместе с тяжелыми случаями гриппозной инфекции занимает 4-е место среди ведущих причин смерти современного человека, забирая ежегодно более 3 млн жизней. В числе основных факторов неблагоприятного исхода при ВП являются возраст пациента, позднее обращение за медицинской помощью, неверная оценка состояния больного и его прогноза, а также неадекватная стартовая антибактериальная терапия.

## ЭТИОЛОГИЯ ВП

Основным возбудителем ВП является *Streptococcus pneumoniae* (30–50% случаев заболевания). *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* обнаруживают в 3–5% [1–3]. В случае нетяжелой ВП в 8–30% случаев встречаются «атипичные» микроорганизмы – *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Роль *Legionella pneumophila* в РФ остается невысокой, однако при тяжелом течении заболевания стоит помнить о вероятности инфицирования данным микроорганизмом. В значительно более редких случаях в микробиологических находках встречается *Pseudomonas aeruginosa*, как правило вызывающая пневмонию у больных муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, пациентов с иммунодефицитом. В случае аспирационной пневмонии высока вероятность инфицирования анаэробами.

В рамках клинических исследований в значительном числе случаев (~50%) обнаруживают два и более возбу-

дителей: чаще всего это сочетание *Streptococcus pneumoniae* с *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также комбинация типичных возбудителей ВП с различными респираторными вирусами (вирусы гриппа, коронавирусы, метапневмовирус, аденовирусы). Стоит отметить, что, на наш взгляд, в подавляющем числе случаев речь идет не о значимом вкладе вирусной инфекции в возникновение пневмонии (поражение в рамках вирусной инфекции респираторных отделов легких), а о развитии бактериальной пневмонии на фоне течения острой респираторной вирусной инфекции.

Для некоторых микроорганизмов (*S. viridans*, *S. epidermidis* и другие коагулаза-негативные стафилококки, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.*) нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты с высокой степенью вероятности свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей [1].

Этиология ВП различается в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия у пациента коморбидной патологии, а также зависит от предшествующей системной антибиотикотерапии (прием за последние 3 мес. антибактериальных препаратов). С практической точки зрения важно выделять так называемые факторы риска неэффективности терапии, среди которых: прием за последние 3 мес. антимикробных препаратов (АМП) ≥ 2 дней, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 сут. в предшествующие 90 дней, а также наличие у пациента сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, СД, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), – и другие факторы: пребывание в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. В случае наличия у пациента соответствующих факторов риска возрастает роль участия в возникновении пневмонии резистентных штаммов *S. pneumoniae*, а также грамотрицательных микроорганизмов – *H. influenzae* и *K. pneumoniae*, обладающих механизмами антибиотикорезистентности, а также *S. aureus* [1–4]. Напротив, у пациентов с нетяжелой ВП без указания на данные факторы основными возбудителями являются штаммы пневмококка, обладающие природной чувствительностью к антибиотикам, и атипичные микроорганизмы и их сочетания (табл. 1).

<sup>1</sup> «Pneumonia... captain of the men of death» (From: W. Osler. The Principles and Practice of Medicine. 4th ed. New York: Appleton; 1901. p. 108).

● **Таблица 1.** Структура возбудителей ВП с учетом тяжести заболевания и места лечения [1, 3]

● **Table 1.** Structure of community-acquired pneumonia pathogens, taking into account the severity of the disease and the place of treatment [1, 3]

Возбудитель	Частота выявления, %		
	Амбулаторно	Стационар	ОРИТ
<i>S. pneumoniae</i>	38	27	28
<i>M. pneumoniae</i>	8	5	2
<i>H. influenzae</i>	13	6	7
<i>C. pneumoniae</i>	21	11	4
<i>S. aureus</i>	1,5	3	9
Enterobacterales	0	4	9
<i>P. aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Legionella spp.</i>	0	5	12
<i>C. burnetii</i>	1	4	7
Респираторные вирусы	17	12	3
Не установлен	50	41	45

Поражение легких (первичная вирусная пневмония) может быть обусловлено респираторными вирусами (вирусы гриппа, парагриппа, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, бокавирус человека и др.) [1, 5]. Необходимо отметить, что в данной ситуации этот термин («пневмония») не отражает в полной мере морфологию, клинко-рентгенологические признаки патологического процесса, наблюдающегося при вирусном поражении легких. На наш взгляд, более правильным является термин «вирусный пневмонит», в ряде случаев заболевание протекает с характерными признаками бронхопневмонии с последующим присоединением бактериальной инфекции (пневмония). На практике в подобного рода клинической ситуации очень важно предположить на основании характерных клинко-рентгенологических критериев инфицирование респираторными вирусами, сформировать правильный диагноз (например, грипп А, тяжелое течение, осложненный ОРДС, ОДН) и спланировать актуальную тактику ведения пациента (респираторная поддержка, противовирусная терапия и др.) [5].

Необходимо заметить, что рост актуальности тяжелых поражений легких в рамках вирусной инфекции в большинстве своем обусловлен пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1, способным вызывать поражение легочной ткани с развитием ОРДС и быстро прогрессирующей ОДН [5].

С клинической точки зрения важно различать первично вирусное поражение легких и вторичную бактериальную пневмонию (вирусно-бактериальная пневмония), которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа [5].

Дополняя данный раздел, стоит заметить, что до настоящего времени большинством авторов [2–7] отмечается тот факт, что в основном именно вирусы гриппа ответственны

за подавляющее число случаев первичного вирусного поражения легких, тогда как роль аденовирусной инфекции или других респираторных вирусов в рамках данной клинической ситуации является крайне невысокой. Безусловно, роль вирусной инфекции в этиологии поражения легких в будущем будет только расширяться, но, более чем вероятно, за счет метапневмовируса, коронавируса, респираторно-синцитиального вируса, обладающих тропностью к эпителию нижних отделов респираторного тракта.

Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S. pneumoniae* и *S. aureus* [1, 5], что, очевидно, должно побудить практического врача сделать выбор в пользу защищенных аминопенициллинов, респираторных хинолонов и цефтаролина, т. е. препаратов, обладающих высокой активностью в отношении актуальных возбудителей.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

В последние годы крайне актуальной проблемой для РФ является распространение среди пневмококков штаммов, устойчивых к действию макролидных антибиотиков, и изолятов со сниженной чувствительностью к β-лактамам. Известно, что уровень устойчивости *S. pneumoniae* к аминопенициллинам остается невысоким – 1,4%, но крайне негативным является факт дальнейшего увеличения частоты выявления резистентных к цефалоспорином 3-го поколения штаммов пневмококка – 5,3% (умеренно резистентные штаммы – 2,8%). *S. pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы (ПРП), сохраняет чувствительность к цефтаролину, линезолиду, ванкомицину, респираторным фторхинолонам. Однако резистентность пневмококка к макролидам и линкозамидам достигает крайне высоких цифр – 18,2 и 27,4% соответственно [1].

В последние годы наблюдается распространение внебольничных метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (CA-MRSA), вызывающих крайне тяжелые случаи заболевания [8]. Пневмония, вызванная CA-MRSA, возникает у молодых людей, сопровождается высокой летальностью и развитием жизнеугрожающих осложнений (деструктивные изменения, эмпиема плевры и др.) [9]. По мнению экспертов, значение CA-MRSA в РФ остается невысоким, но вызывает проблему распространения во внебольничных условиях нозокомиальных штаммов MRSA [1]. В числе факторов риска MRSA – недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ [10].

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ВП

В последние годы важное значение в диагностике ВП отдается биологическим маркерам воспалительного ответа. Так, на страницах международных рекомендаций всем больным с ВП рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови [11]. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распро-

страненностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при ВП [12, 13]. Отсутствие значимого снижения уровня СРБ на фоне проводимого лечения у госпитализированных пациентов с ВП является предиктором более высокой летальности.

Наиболее ценным является исследование уровня СРБ у пациентов с неопределенным диагнозом ВП. Так, при концентрации  $\geq 100$  мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при концентрации  $\leq 20$  мг/л диагноз пневмонии является маловероятным [1, 11–13]. Количественное исследование другого воспалительного биомаркера – прокальцитонина не продемонстрировало значимых преимуществ при ВП по сравнению с СРБ: учитывая высокую стоимость и ограниченную доступность теста в РФ, его рутинное использование не рекомендуется [1].

Таким образом, в определении СРБ нуждаются все пациенты с подозрением на ВП при невозможности выполнения им рентгенологического исследования, а также пациенты, госпитализированные по поводу ВП в стационар. Исследование уровня СРБ позволяет проводить дифференциальную диагностику с альтернативными процессами и биомаркер-контролируемую терапию, которая обладает рядом несомненных преимуществ (снижение длительности применения антибиотиков, меньшее количество нежелательных явлений) [11, 13].

Всем пациентам с подозрением на ВП рекомендуется пульсоксиметрия с измерением  $SpO_2$  для выявления ДН и оценки выраженности гипоксемии [1–4]. Пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке, и оценивать ее эффективность.  $SaO_2 < 92\%$  является признаком острой дыхательной недостаточности и показанием для ведения пациента в условиях ОРИТ.

Всем госпитализированным пациентам с ВП рекомендуется бактериоскопия и культуральное исследование респираторного образца – мокрота или трахеобронхиальный аспират (у пациентов, находящихся на ИВЛ).

Всем пациентам с тяжелой ВП рекомендуется проведение тестов на пневмококковую и легионеллезную антигенурию [1–4].

Привлечение ПЦР-диагностики с целью выявления вируса гриппа должно проводиться всем пациентам с тяжелой ВП во время эпидемии гриппа в регионе либо при наличии клинических или эпидемиологических данных, свидетельствующих о возможном инфицировании. В качестве клинического материала при подозрении на грипп используются мокрота или инвазивные респираторные образцы (БАЛ, трахеальный аспират), при невозможности их получения – мазки из носоглотки и задней стенки глотки.

## ВЫБОР МЕСТА ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С ВП

Принципиальное значение имеет правильная первоначальная оценка тяжести состояния больного и прогноза

заболевания, т. к. это определяет выбор места лечения (амбулаторно, госпитализация в отделение общего профиля или ОРИТ), объем планируемых диагностических и лечебных мероприятий [1, 4]. Для оценки тяжести и определения показаний к госпитализации в ОРИТ всем госпитализированным пациентам с ВП необходимо использовать критерии IDSA/ATS или шкалу SMART-COP (табл. 2). Шкала SMART-COP/SMART-CO при оценке потребности госпитализации в ОРИТ не уступает критериям IDSA/ATS. Шкала SMART-COP выявляет пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня АД [14]. По данным собственного исследования, прогностическая ценность шкалы SMART-CO у молодых пациентов является крайне высокой [15].

● Таблица 2. Шкала SMART-COP/SMART-CO [14]

● Table 2. Scale SMART-COP/SMART-CO [14]

	Значение показателя	Баллы
<b>S</b>	Систолическое АД < 90 мм рт. ст.	2
<b>M</b>	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК	1
<b>A</b>	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
<b>R</b>	ЧДД $\geq 25$ /мин в возрасте < 50 лет и > 30/мин в возрасте > 50 лет	1
<b>T</b>	ЧСС $\geq 125$ /мин	1
<b>C</b>	Нарушение сознания	1
<b>O</b>	Оксигенация: • $PaO_2^* < 70$ мм рт. ст. или $SpO_2 < 94\%$ или $PaO_2/FiO_2 \leq 333$ в возрасте $\leq 50$ лет • $PaO_2^* < 60$ мм рт. ст. или $SpO_2 < 90\%$ или $PaO_2/FiO_2 < 250$ в возрасте > 50 лет	2
<b>P</b>	$pH^*$ артериальной крови < 7,35	2
<b>Общее кол-во баллов</b>		

\* Не оцениваются в шкале SMART-CO.

Примечания: 1. SMART-COP: 0–2 балла – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах; 3–4 балла – средний риск (1 из 8); 5–6 баллов – высокий риск (1 из 3) – лечение в условиях ОРИТ, 7 и более – очень высокий риск (2 из 3).

2. SMART-CO: 0–1 балл – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах (1 из 20); 2 балла – средний риск (1 из 10); 3 балла – высокий риск (1 из 6) – лечение в условиях ОРИТ, 4 и более балла – очень высокий риск (1 из 3).

Критерии IDSA/ATS (Американское торакальное общество и Американское общество инфекционных болезней) основаны на использовании двух больших и девяти малых критериев (табл. 3) [2, 16]. Наличие одного большого или трех малых критериев является показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

## АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ВП

Основной мишенью лечения ВП является виновный возбудитель, эрадикация которого приводит к выздоровлению. Таким образом, всем пациентам с пневмонией в как можно более короткие сроки должна назначаться антибактериальная терапия. Очевидно, что конечный результат лечения во многом зависит от правильно выбранного антибиотика и оптимальной продолжитель-

● **Таблица 3.** Критерии IDSA/ATS, определяющие показания к госпитализации в ОПИТ [2, 16]

● **Table 3.** IDSA/ATS criteria for admission to intensive care unit [2, 16]

**Большие критерии:**

- Выраженная ДН, требующая ИВЛ
- Септический шок (необходимость введения вазопрессоров)

**Малые критерии\*:**

- ЧДД  $\geq 30$ /мин
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
- Мультилобарная инфильтрация
- Нарушение сознания
- Уремия (остаточный азот мочевины\*\*  $\geq 20$  мг/дл)
- Лейкопения (лейкоциты  $< 4 \times 10^9$ /л)
- Тромбоцитопения (тромбоциты  $< 100 \times 10^{12}$ /л)
- Гипотермия ( $< 36$  °С)
- Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

Примечание. Наличие одного большого или трех малых критериев является показанием к госпитализации пациента в ОПИТ.

\* Могут учитываться дополнительные критерии – гипогликемия (у пациентов без СД), гипонатриемия, необъяснимы другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов. – \*\* Остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14.

ности его введения, надежно гарантирующих достижение микробной эрадикации. Основными ориентирами при выборе антимикробного препарата являются: анализ клинко-эпидемиологической ситуации (наиболее вероятные возбудители ВП), региональная ситуация по антибиотикорезистентности, оценка безопасности применения антибиотика, его фармакокинетические характеристики, комплаентность [17] больного, экономические показатели лечения. Стартовая терапия всегда осуществляется эмпирически с учетом факторов, определяющих спектр потенциальных возбудителей и профиль антибиотикорезистентности (предшествующая антибиотикотерапия).

Стратификация госпитализированных больных в настоящее время предполагает учет факторов риска неэффективности терапии (табл. 4). К первой группе относят пациентов без хронических сопутствующих заболеваний и факторов риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями, второй – с наличием таковых (прием системных АБП  $\geq 2$  дней в течение последних 3 мес., пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq 2$  сут. в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней) [1].

Антибиотиками выбора у пациентов без факторов риска являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат и др.), у отдельной группы пациентов с хорошим прогнозом возможно применение ампициллина (необходимо отметить, что для данного препарат необходимо 4-кратное введение в течение суток), а альтернативная терапия – респираторные фторхинолоны (их применение у данной категории целесообразно в случае лекарственной непереносимости бета-лактамов) [1].

У пациентов с сопутствующими заболеваниями и другими факторами риска инфицирования резистентными микроорганизмами препаратами выбора являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат и др.), цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны, у отдельных категорий пациентов могут применяться цефтаролин и эртапенем.

Рутинное назначение комбинированной терапии « $\beta$ -лактамы + макролид *per os*» при нетяжелой ВП в стационаре нецелесообразно [1]. Дополнительное назначение макролидов может быть востребовано при наличии клинических/эпидемиологических данных, которые с высокой степенью вероятности свидетельствуют о ВП, вызванной *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*.

Цефтаролин рекомендовано использовать в случае наличия индивидуальных факторов риска инфицирования резистентными штаммами пневмококка. Кроме того, его применение является оправданным при пневмонии, развившейся на фоне гриппозной инфекции (высокий риск *S. aureus*) [1, 4, 5]. Стоит заметить, что в настоящее время применение цефтаролина в случае нетяжелой ВП у госпитализированных больных с индивидуальными факторами риска полирезистентных пневмококков зафиксировано на страницах большинства международных и национальных рекомендаций по ведению больных с ВП. Например, в рекомендациях Американского торакального общества и Общества по инфекционным заболеваниям США (ATS/IDSA) цефтаролин включен в перечень бета-лактамов для эмпирической терапии госпитализированных пациентов с ВП как тяжелого, так и нетяжелого течения [16].

● **Таблица 4.** Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре [1]

● **Table 4.** Antibacterial therapy of non-heavy community-acquired pneumonia in hospital [1]

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней и не имеющих других факторов риска**	амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам в/в, в/м ампициллин в/в, в/м	левофлоксацин, моксифлоксацин, в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями*, и/или принимавших за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней, и/или имеющих другие факторы риска**	амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам в/в, в/м, или цефотаксим, цефтриаксон в/в, в/м, или левофлоксацин, моксифлоксацин в/в, или цефтаролин*** в/в, или эртапенем**** в/в, в/м	

\* ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение. – \*\* К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq 2$  сут. в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. – \*\*\* Предпочтителен при высокой распространенности ПРП в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП. – \*\*\*\* Использовать по ограниченному показанию: пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией.

Цефтаролин (активный метаболит цефтаролина фосамила) – цефалоспорин, относимый к 5-му поколению этого класса антибиотиков, отличительными особенностями которого являются активность против MRSA и *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину и другим цефалоспорином [18–19]. В основе антимикробного действия цефтаролина лежит ингибирование пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) бактериальной стенки, что обуславливает нарушение ее новообразования и, как следствие этого, лизис микроба. Установлено, что ПСБ у различных видов микроорганизмов демонстрируют известную структурную и функциональную гетерогенность [20]. В этой связи важно подчеркнуть, что цефтаролин характеризуется высокой степенью сродства к ПСБ-2а, ответственным за развитие устойчивости *S. aureus* к метициллину (MRSA), равно как и к ПСБ-1а, -2b, -2х и -3, определяющим чувствительность к антибиотикам метициллинчувствительного *S. aureus* (MSSA) и *S. pneumoniae* [21]. При этом аффинность нового цефалоспорина к указанным ПСБ превосходит таковую оксациллина и цефтриаксона, являющихся общепринятыми стандартами терапии MSSA и *S. pneumoniae*-инфекций соответственно.

Цефтаролин высокоактивен также в отношении таких этиологически значимых патогенов, как *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [22]. Очевидно, что одним из важнейших преимуществ цефтаролина над другими β-лактамами является его антистафилококковая активность, включая и лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя. Например, при изучении 152 изолятов внебольничного MRSA было установлено, что минимальная подавляющая концентрация антибиотика в отношении 90% изучаемых штаммов (МПК90) оказалась равной 0,5 мкг/мл, в 64 раза превосходя активность цефтриаксона [23]. Выполненные в последующем исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили активность цефтаролина и в отношении штаммов, нечувствительных к ванкомицину и даптомицину [24].

Однако очевидно, что применительно к лечению больных ВП особое значение приобретает активность цефтаролина в отношении ведущего возбудителя заболевания – *S. pneumoniae*, в т. ч. и его лекарственно-устойчивых штаммов. Активность цефтаролина распространяется не только на пенициллинчувствительные пневмококки, но и промежуточно устойчивые и устойчивые штаммы, в отношении которых МПК90 антибиотика составляла 0,06, 0,13 и 0,25 мкг/мл соответственно, существенно превосходя антипневмококковый потенциал цефтриаксона [18]. Цефтаролин сохраняет также активность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к амоксициллину, эритромицину, цефотаксиму [25, 26].

В ходе исследований препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность при лечении пациентов с ВП [27–33], не уступая цефтриаксону как по ранней (69,5% vs. 59,4% на 4-е сут. терапии), так и по конечной клинической эффективности (84,3% vs. 77,7%) [27–29]. А в группе пациентов с ВП пневмококковой этиологии эффективность цефтаролина составила 85,5% (68,6% в группе больных, получавших цефтриаксон). В ходе еще одного

многоцентрового исследования, включившего 771 пациента с ВП, эффективность цефтаролина составила 84,1%, тогда как цефтриаксон был эффективен в 74,2% [30].

В метаанализе, включившем три исследования по ВП, цефтаролин оказался более эффективен, чем цефтриаксон [31].

В исследовании, проведенном Maggiore С. с соавт. в 2015 г., клиническая эффективность цефтаролина при лечении пациентов с ВП в отделении общего профиля составила 85%, а в ОРИТ – 68%. Стоит заметить, что клиническая эффективность цефтаролина у пациентов, получающих препарат в качестве второй линии, составила 84% в ОРИТ и 86% в коечном отделении [32].

В российском исследовании цефтаролин (плюс макролид) при тяжелой ВП продемонстрировал высокую клиническую эффективность – 90,4%, тогда как эффективность лечения с применением комбинации «цефалоспорин 3-го поколения + макролид» составила 52,9% [33].

В авторитетном метаанализе было показано, что цефтаролин демонстрирует совокупную высокую эффективность (81,2%) как при ВП, так и при нозокомиальной пневмонии и пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи [34].

При проведении ретроспективного анализа цефтаролин продемонстрировал более высокую эффективность в лечении ВП различной степени тяжести, вызванной *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* по сравнению с левофлоксацином и цефтриаксоном [35].

Стоит отметить, что цефтаролин демонстрирует хороший профиль безопасности, в т. ч. при повышении дозы до 1800 мг/сут, что имеет важное значение при лечении тяжелой ВП [36]. Таким образом, применение цефтаролина с его широким спектром активности, включая резистентные штаммы пневмококка и *S. aureus*, является привлекательной альтернативой стандартным схемам антибиотикотерапии ВП [33, 37].

В случае тяжелой ВП (лечение в условиях ОРИТ) выбор режима терапии зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* и предполагаемой/документированной аспирации (табл. 5). Соответственно, у пациентов без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* и предполагаемой/документированной аспирации терапией выбора является комбинация ингибиторзащищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов без антисинегнойной активности, респираторных фторхинолонов или эртапенема с макролидом в/в [38]; альтернативой – комбинация респираторного хинолона с цефотаксимом или цефтриаксоном [1].

Стоит отметить, что реальная клиническая практика изобилует неоправданным в данной ситуации назначением карбапенемов, в частности меропенема, у больных с ВП, не имеющих факторов риска синегнойной инфекции, что характеризуется значительным числом серьезных нежелательных явлений (судорожный синдром, токсический гепатит, антибиотик-ассоциированная диарея и др.).

Напротив, если у больных имеются факторы риска инфицирования *P. aeruginosa*, применяются антибиотики с

● **Таблица 5.** Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП [1]

● **Table 5.** Guidelines for empirical antimicrobial therapy of severe community-acquired pneumonia [1]

<b>Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> * и аспирации</b>
Цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в При микробиологических и клинико-рентгенологических указаниях на ПРП, <i>S. aureus</i> Левофлоксацин, моксифлоксацин, в/в + линезолид в/в (ванкомицин в/в)
<b>Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> *</b>
Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем в/в + цiproфлоксацин или левофлоксацин в/в** или Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин в/в + азитромицин, или кларитромицин в/в, или моксифлоксацин, или левофлоксацин в/в ± аминогликозид II–III поколения*** в/в
<b>Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией</b>
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к АБТ могут назначаться осельтамивир**** внутрь или занамивир ингаляционно (см. комментарии в тексте)

\* Длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АБП. – \*\* Левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки. – \*\*\* Могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P. aeruginosa*. – \*\*\*\* У пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.

антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с цiproфлоксацином или левофлоксацином; β-лактамы с антисинегнойной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II–III поколения и макролидами либо респираторными фторхинолонами.

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторзащищенные β-лактамы, карбапенемы либо комбинация цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом.

В дополнение к антибиотикам у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы – осельтамивира или занамивира [1, 4]. Ингибиторы нейраминидазы должны назначаться эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе. При эмпирическом назначении терапии целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 часа после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, дыхательной и полиорганной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, антибиотикотерапия расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо в обязательном порядке тщательно пересмотреть анамнестические, эпидемиологические и клинико-рентгенологические данные, что позволит уточнить альтернативную этиологию заболевания, провести дообследование больного для уточнения диагноза или выявления возможных осложнений ВП (рентгенография, КТ, ультразвуковое исследование плевральных полостей, ФБС, ЭхоКГ, осмотр ЛОР-специалистом и пр.), проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований [1, 4] и только после этого принять решение о модификации режима антимикробной терапии.

Неоправданное изменение режимов антимикробной терапии (лихорадочная смена через 24 ч, подключение третьего антибиотика) не сопровождается положительными эффектами, а ведет лишь к формированию антибиотикорезистентных штаммов, появлению нежелательных явлений, в т. ч. тяжелых, а порой сопровождается значительным ухудшением состояния больного.

Крайне полезным для оценки эффективности терапии является определение СРБ на 3–4-й день от начала лечения. Повышение концентрации СРБ или снижение менее чем на 50% через 72–96 ч свидетельствует о неэффективности терапии и плохом прогнозе [4, 12–13].

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела, наблюдаемой в течение 3 сут., при положительной динамике других симптомов заболевания. При таком подходе длительность лечения составляет 7–10 дней. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии (макролиды, респираторные фторхинолоны) должна составлять 14 дней.

При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии (выбор оптимальной продолжительности лечения определяется индивидуально) [1, 4]. Более длительные курсы лечения (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внегочечных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella spp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* [1, 2, 4, 16].

Хорошим методом определения оптимальной продолжительности АБТ является биомаркер-контролируемое

применение антибиотиков. Так, одним из важных критериев отмены является снижение СРБ более чем на 70% от исходного уровня (как правило, на фоне эффективной терапии уровень СРБ на 5–7-е сут. ниже 20 мг/л) [13].

Длительность применения противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.

## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВП

Стоит отметить, что до настоящего времени в реальной клинической практике сохраняется ряд ошибок при ведении больных с ВП. Очевидно, что это нерациональная тактика стартовой антимикробной терапии, неоправданная модификация лечения, а также (по собственным наблюдениям) избыточная водная нагрузка (неоправданная дезинтоксикационная терапия) и запаздывающая тактика респираторной поддержки в случае тяжелой ВП [39].

Завершая разговор о клинических рекомендациях по ведению пациентов с ВП, необходимо заметить, что 25.12.2018 г. внесены изменения в федеральный закон

№489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций»<sup>2</sup>. В данных документах актуализирована роль клинических рекомендаций, уточнено, что по каждому заболеванию может быть одобрено и утверждено не более одного документа. Принципиальное значение уделено тому факту, что назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускается только в случае наличия медицинских показаний (по жизненным показаниям, индивидуальная непереносимость) по решению врачебной комиссии.



Поступила / Received 17.10.2019  
Отрецензирована / Review 31.10.2019  
Принята в печать / Accepted 05.11.2019

<sup>2</sup> Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72036974/>.

## Список литературы

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С. с соавт. *Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации PPO и МАКМАХ*, 2018.
2. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C. et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):27-72. doi: 10.1086/511159.
3. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-79. doi: 10.1136/thx.2009.129502.
4. Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И., Крюков Е.В., Харитонов М.Ю., Чернов С.А., Макаревич А.М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337(3):4-14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26906628>.
5. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(H1N1/09): практические рекомендации. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337(3):39-46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26906633>.
6. Quah J., Jiang B., Tan P.C., Siau C., Tan T.Y. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):451. doi: 10.1186/s12879-018-3366-4.
7. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1065-1079. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1.
8. Thomas R., Ferguson J., Coombs G., Gibson P.G. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. *Respirology*. 2011;16(9):926-931. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01965.x.
9. Vardakas K.Z., Matthaiou D.K., Falagas M.E. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community-acquired-MRSA pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;34:1148-1158. doi: 10.1183/09031936.00041009.
10. Loewen K., Schreiber Y., Kirlew M., Bocking N., Kelly L. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician*. 2017;63(7):512-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28701438>.
11. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl 6):E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
12. Nseir W., Farah R., Mograbi J., Makhoul N., et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care*. 2013;28:291-295. doi: 10.1016/j.jccr.2012.09.012.
13. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36-41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22789916>.
14. Charles P.G., Wolfe R., Whitby M., Fine M.J., Fuller A.J., Stirling R., et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):375-384. doi: 10.1086/589754.
15. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Чернов С.А., Кондратьева Т.В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста. *Военно-медицинский журнал*. 2014;335(3):31-38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22445925>.
16. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
17. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008;10(1):50-59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11575741>.
18. Iizawa Y., Nagai J., Ishikawa T., Hashiguchi S., Nakao M., Miyake A., Okonogi K. In vitro antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and in vivo anti-MRSA activity of its prodrug, TAK-599. *J Infect Chemother*. 2004;10:146-156. doi: 10.1007/s10156-004-0309-3.
19. Sader H.S., Fritsche T.R., Kaniga K., Ge Y., Jones R.N. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):3501-3512. doi: 10.1128/AAC.49.8.3501-3512.2005.
20. Ghuyens J.M. Molecular structures of penicillin-binding proteins and  $\beta$ -lactamases. *Trends Microbiol*. 1994;2(2):372-380. doi: 10.1016/0966-842x(94)90614-9.
21. Kosowska-Shick K., McGhee P., Appelbaum P. Affinity of ceftriaxone and other  $\beta$ -lactams for penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):170-1677. doi: 10.1128/AAC.00019-10.
22. Goodman J.J., Martin S.I. Critical appraisal of ceftriaxone in the management of community-acquired bacterial pneumoniae and skin infections. *Therapeut Clin Risk Managem*. 2012;8(8):149-156. doi: 10.2147/TCRM.S17413.
23. Sader H.S., Fritsche T.R., Jones R.N. Antimicrobial activities of ceftriaxone and ME1036 tested against clinical strains of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):1153-1155. doi: 10.1128/AAC.01351-07.

24. Jacqueline C., Amador G., Batard E., Le Mabeccue V., Miègeville A.F., Biek D., Caillon J., Potel G. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;(6):863-866. doi: 10.1093/jac/dkr019.
25. Fenoll A., Aguilar L., Robledo O., Giménez M.J., Granizo J.J., Biek D., et al. In vitro activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;(52):4209-4210. doi: 10.1128/AAC.00712-08.
26. Green K., McGeer A., Rudnick W., Pong-Porter S., Patel S.N., Low D.E. In vitro activity of ceftaroline, ceftobiprole and cethromycin against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected from across Canada between 2003 and 2008. *J Antimicrob Chemother.* 2009;(64):659-660. doi: 10.1007/s00284-014-0622-8.
27. File T.M., Low D.E., Eckburg P.B., Talbot G.H., Friedland H.D., Lee J., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;(51):1395-405. doi: 10.1086/657313.
28. Eckburg P., Friedland H., Llorens L., Smith A., Witherell G., Laudano J., Thyse D. Day 4 Clinical Response of Ceftaroline Fosamil Versus Ceftriaxone for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Infect Dis Clin Pract.* 2012;20(4):254-620. doi: 10.1097/IPC.0b013e318255d65f.
29. Rank D., Friedland H., Laudano J. Integrated safety summary of focus 1 and focus 2 trials: phase iii randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Suppl 3):iii53-9. doi: 10.1093/jac/dkr099.
30. Zhong N.S., Sun T., Zhuo C., D'Souza G., Lee S.H., Lan N.H. et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):161-171. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71018-7.
31. El Hajj M., Turgeon R., Wilby K. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(1):26-32. doi: 10.1007/s11096-016-0417-z.
32. Maggioro C., Vazquez J.A., Guervil D.J., Ramani A., Jandourek A., Cole P., Friedland H.D. Ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia in the intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;(11):557-63. doi: 10.2147/TCRM.S75191.
33. Зайцев А.А., Кондратьева Т.В., Макаревич А.М., Смирнов А.Д. Анализ клинической эффективности и безопасности цефтаролина фосамила в лечении больных внебольничной пневмонией тяжелого течения. *Практическая пульмонология.* 2016;(2):72-79. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27187212>.
34. Sotgiu G., Aliberti S., Gramegna A., et al. Efficacy and effectiveness of Ceftaroline Fosamil in patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2018;19(1):205. doi: 10.1186/s12931-018-0905-x.
35. Cristinacce A., Wright J.G., Stone G.G., Hammond J., McFadyen L., Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther.* 2019;8(2):185-198. doi: 10.1007/s40121-019-0243-4.
36. Cheng K., Pypstra R., Yan J.L., Hammond J. Summary of the safety and tolerability of two treatment regimens of ceftaroline fosamil: 600 mg every 8 h versus 600 mg every 12 h. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):1086-1091. doi: 10.1093/jac/dky519.
37. Welte T., Kantecki M., Stone G.G., Hammond J. Ceftaroline fosamil as a potential treatment option for *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia in adults. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(4):410-422. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.012.
38. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека.* 2006;(16):66-72. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6667>.
39. Зайцев А.А. Эпидемиология заболеваний органов дыхания у военнослужащих и направления по совершенствованию пульмонологической помощи. *Военно-медицинский журнал.* 2018;339(11):4-9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36507711>.

## References

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., et al. *Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations of RRS and IACMAC*; 2018.
2. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C. et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):27-72. doi: 10.1086/511159.
3. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67(1):71-79. doi: 10.1136/thx.2009.129502.
4. Ovchinnikov Yu.V., Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I., Kryukov E.V., Kharitonov M.Yu., Chernov S.A., Makarevich A.M. Community-acquired pneumonia in servicemen: patients' survival and antimicrobial therapy. *Voенно-медицинский журнал.* 2016;337(3):4-14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26906628>.
5. Zaitsev A.A., Shchegolev A.V. Diagnostics and treatment of severe lung injuries caused by influenza A(H1N1/09): practical recommendations. *Voенно-медицинский журнал.* 2016;337(3):39-46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26906633>.
6. Quah J., Jiang B., Tan P.C., Siau C., Tan T.Y. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):451. doi: 10.1186/s12879-018-3366-4.
7. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(7):1065-1079. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1.
8. Thomas R., Ferguson J., Coombs G., Gibson P.G. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. *Respirology.* 2011;(16):926-931. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01965.x.
9. Vardakas K.Z., Matthaiou D.K., Falagas M.E. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community-acquired-MRSA pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;(34):1148-1158. doi: 10.1183/09031936.00041009.
10. Loewen K., Schreiber Y., Kirlew M., Bocking N., Kelly L. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician.* 2017;63(7):512-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28701438>.
11. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(Suppl 6):E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
12. Nseir W., Farah R., Mograbi J., Makhoul N., et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care.* 2013;(28):291-295. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.09.012.
13. Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondratieva T.V. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum.* 2014;16(11):36-41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22789916>.
14. Charles P.G., Wolfe R., Whitty M., Fine M.J., Fuller A.J., Stirling R., et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;(47):375-384. doi: 10.1086/589754.
15. Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Chernov S.A., Kondratieva T.V. Applying of assessment scales for patients with severe community-acquired pneumonia in young patients. *Voенно-медицинский журнал.* 2014;335(3):31-38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22445925>.
16. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
17. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Patient Compliance with Antimicrobial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2008;10(1):50-59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11575741>.
18. Iizawa Y., Nagai J., Ishikawa T., Hashiguchi S., Nakao M., Miyake A., Okonogi K. In vitro antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and in vivo anti-MRSA

- activity of its prodrug, TAK-599. *J Infect Chemother* 2004;(10):146-156. doi: 10.1007/s10156-004-0309-3.
19. Sader H.S., Fritsche T.R., Kaniga K., Ge Y., Jones R.N. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;(49):3501-3512. doi: 10.1128/AAC.49.8.3501-3512.2005.
  20. Ghuysen J.M. Molecular structures of penicillin-binding proteins and  $\beta$ -lactamases. *Trends Microbiol*. 1994;(2):372-380. doi: 10.1016/0966-842x(94)90614-9.
  21. Kosowska-Shick K., McGhee P., Appelbaum P. Affinity of ceftaroline and other  $\beta$ -lactams for penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;(54):170-1677. doi: 10.1128/AAC.00019-10.
  22. Goodman J.J., Martin S.I. Critical appraisal of ceftaroline in the management of community-acquired bacterial pneumoniae and skin infections. *Therapeut Clin Risk Managem*. 2012;(8):149-156. doi: 10.2147/TCRM.S17413.
  23. Sader H.S., Fritsche T.R., Jones R.N. Antimicrobial activities of ceftaroline and ME1036 tested against clinical strains of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;(52):1153-1155. doi: 10.1128/AAC.01351-07.
  24. Jacqueline C., Amador G., Batard E., Le Mabeccque V., Miègeville A.F., Biek D., Caillon J., Potel G. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2011;(6):863-866. doi: 10.1093/jac/dkr019.
  25. Fenoll A., Aguilar L., Robledo O., Giménez M.J., Granizo J.J., Biek D., et al. In vitro activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;(52):4209-4210. doi: 10.1128/AAC.00712-08.
  26. Green K., McGeer A., Rudnick W., Pong-Porter S., Patel S.N., Low D.E. In vitro activity of ceftaroline, ceftobiprole and cethromycin against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected from across Canada between 2003 and 2008. *J Antimicrob Chemother*. 2009;(64):659-660. doi: 10.1007/s00284-014-0622-8.
  27. File T.M., Low D.E., Eckburg P.B., Talbot G.H., Friedland H.D., Lee J., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;(51):1395-405. doi: 10.1086/657313.
  28. Eckburg P., Friedland H., Llorens L., Smith A., Witherell G., Laudano J., Thye D. Day 4 Clinical Response of Ceftaroline Fosamil Versus Ceftriaxone for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Infect Dis Clin Pract*. 2012;20(4):254-620. doi: 10.1097/IPC.0b013e318255d65f.
  29. Rank D., Friedland H., Laudano J. Integrated safety summary of focus 1 and focus 2 trials: phase iii randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(Suppl 3):iii53-9. doi: 10.1093/jac/dkr099.
  30. Zhong N.S., Sun T., Zhuo C., D'Souza G., Lee S.H., Lan N.H. et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):161-171. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71018-7.
  31. El Hajj M., Turgeon R., Wilby K. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(1):26-32. doi: 10.1007/s11096-016-0417-z.
  32. Maggiore C., Vazquez J.A., Guervil D.J., Ramani A., Jandourek A., Cole P., Friedland H.D. Ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia in the intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;(11):557-63. doi: 10.2147/TCRM.S75191.
  33. Zaitsev A.A., Kondratieva T.V., Makarevich A.M., Smirnov A.D. Clinical Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology*. 2016;(2):72-79. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27187212>.
  34. Sotgiu G., Aliberti S., Gramegna A., et al. Efficacy and effectiveness of Ceftaroline Fosamil in patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2018;19(1):205. doi: 10.1186/s12931-018-0905-x.
  35. Cristinacce A., Wright J.G., Stone G.G., Hammond J., McFadyen L., Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther*. 2019;8(2):185-198. doi: 10.1007/s40121-019-0243-4.
  36. Cheng K., Pypstra R., Yan J.L., Hammond J. Summary of the safety and tolerability of two treatment regimens of ceftaroline fosamil: 600 mg every 8 h versus 600 mg every 12 h. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(4):1086-1091. doi: 10.1093/jac/dky519.
  37. Welte T., Kantecki M., Stone G.G., Hammond J. Ceftaroline fosamil as a potential treatment option for *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia in adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(4):410-422. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.012
  38. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Clinical efficacy and safety of sequential monotherapy with azithromycin in patients with community-acquired pneumonia in hospital environment. *Farmateka*. 2006;(16):66-72. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6667>.
  39. Zaitsev A.A. Epidemiology of respiratory diseases among servicemen and directions of improving pulmonological care. *Voennomeditsinskiy zhurnal*. 2018;339(11):4-9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36507711>.

#### Информация об авторах:

**Зайцев Андрей Алексеевич**, д.м.н., профессор, главный пульмонолог Министерства обороны Российской Федерации; главный пульмонолог пульмонологического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: a-zaitsev@yandex.ru

**Синопальников Александр Игоревич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: aisin@list.ru

#### Information about the authors:

**Andrey A. Zaitsev**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief Pulmonologist, Acad. N.N. Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; 3, Gospital'naya pl, Moscow, 105229, Russia; e-mail: a-zaitsev@yandex.ru

**Aleksandr I. Sinopal'nikov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Head of the Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya st, Moscow, 125993, Russia; e-mail: aisin@list.ru

# Комплексная терапия острых респираторных заболеваний

**Н.В. Орлова**, ORCID: 0000-0002-4293-3285, e-mail: vrach315@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются распространенной патологией. Несвоевременная диагностика и лечение, наличие сопутствующих заболеваний, пожилой возраст и возраст детей до 1 года, беременность могут утяжелять течение и приводить к развитию осложнений и летальному исходу. Согласно рекомендациям IDSA, эффективной профилактикой осложнений и летальных исходов гриппа является вакцинация. В первую очередь вакцинации подлежат граждане из групп риска тяжелого течения заболевания. В случаях подозрения на грипп рекомендовано проведение молекулярной диагностики. В то же время лечение при подозрении на грипп необходимо назначать безотлагательно, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза. На первом месте в терапии острых респираторных вирусных инфекций должно быть этиотропное лечение, направленное на подавление репликации вирусов. Бактериальные возбудители могут являться первичной причиной респираторных заболеваний или осложнять вирусные заболевания. При наличии бактериального возбудителя назначаются антибактериальные препараты. Симптомы ОРЗ ухудшают качество жизни пациентов. Комплексное лечение респираторных заболеваний включает назначение симптоматической терапии: жаропонижающих, противокашлевых, при ринорее – сосудосуживающих препаратов. Кашель является наиболее распространенным респираторным симптомом. При различных заболеваниях кашель имеет свои особенности, что позволяет провести дифференциальную диагностику. Американской коллегией специалистов торакальной медицины предложены схемы дифференциального поиска острого и хронического кашля, позволяющие рационально провести диагностику заболеваний. Применение противокашлевых препаратов имеет свои особенности: при сухом кашле назначаются препараты, подавляющие кашель, при продуктивном кашле – препараты, направленные на облегчение эвакуации мокроты. Одним из препаратов, обладающих отхаркивающим, муколитическим и спазмолитическим действием, является сироп Геделикс на основе плюща.

**Ключевые слова:** острые респираторные заболевания, рекомендации IDSA, лечение, кашель, плющ

**Для цитирования:** Орлова Н.В. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):91-97. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-91-97.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Complex therapy of acute respiratory diseases

**Natal'ya V. Orlova**, ORCID: 0000-0002-4293-3285, e-mail: vrach315@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova st., Moscow 117997, Russia

## Abstract

Acute respiratory disease (ARD) is a common pathology. Untimely diagnosis and treatment, co-morbidities, old age and children under 1 year of age, pregnancy can increase the severity of the condition and lead to complications and death. According to IDSA recommendations, vaccination is an effective way to prevent complications and fatal influenza cases. Vaccination is primarily for people at risk of serious illness. In cases of suspected influenza, molecular diagnostics is recommended. At the same time, treatment of suspected influenza should be prescribed immediately, without waiting for laboratory confirmation of the diagnosis. Etiotropic treatment aimed at suppressing virus replication should be the first priority in the treatment of acute respiratory viral infections. Bacterial agents may be the primary cause of respiratory diseases or may complicate viral diseases. In the presence of a bacterial pathogen, antibacterial agents are prescribed. ARD symptoms worsen the quality of life of patients. Complex treatment of respiratory diseases includes the prescription of symptomatic therapy: antipyretics, antitussives, vasoconstrictor drugs in rhinorrhea. Cough is the most common respiratory symptom. In various diseases, cough has its own peculiarities, which allows you to carry out differential diagnosis. The American Thoracic Society has proposed schemes of differential search for acute and chronic coughs, which allow rational diagnosis of diseases. The use of antitussive drugs has its own peculiarities: when the cough is non-productive, drugs are prescribed to suppress cough, when the cough is productive - drugs are aimed at facilitating the evacuation of sputum. One of the preparations possessing expectorant, mucolytic and antispasmodic action, is Hedelix syrup on the basis of ivy.

**Keywords:** acute respiratory diseases, IDSA recommendations, treatment, cough, ivy

**For citation:** Orlova N.V. Complex therapy of acute respiratory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):91-97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-91-97.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные заболевания (ОРЗ), в т. ч. грипп, лидируют в структуре всей инфекционной заболеваемости, составляя до 1 млрд человек в год, и обуславливают высокую потерю временной трудоспособности, особенно в период эпидемий. При подведении итогов эпидемического подъема заболеваемости гриппом в 2018–2019 гг. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека было отмечено, что широкий охват населения вакцинацией против гриппа, который составил 49%, способствовал сдерживанию развития эпидемии. В новых рекомендациях IDSA (Infectious Diseases Society of America, IDSA), опубликованных на Clinical Infectious Diseases, также отмечается, что вакцинация является одним из основных методов профилактики гриппа.

Госпитализация и летальность при ОРЗ связаны с развитием тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), а также утяжелением течения сопутствующей соматической патологии [1].

## ЭТИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА

При ОРЗ происходит поражение слизистой верхних дыхательных путей вирусами группы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), а также грибковыми и бактериальными возбудителями. Воспаление может распространяться на нижние отделы дыхательных путей и поражать бронхи, бронхиолы и легочную ткань. Постановка диагноза должна учитывать эпидемическую обстановку, клинические особенности течения заболевания, а также лабораторное определение возбудителя. В рекомендациях IDSA указана необходимость расширения применения современной молекулярной диагностики, которая позволяет получить точные результаты в течение 15–60 мин и избежать ложноотрицательного результата, в т. ч. ее применение среди госпитализированных пациентов с респираторными симптомами. В рекомендациях отмечается, что пациенты, которые госпитализируются с симптомами гриппа и у которых имеется повышенный риск осложнений, должны быть протестированы и лечение должно быть начато немедленно. Противовирусные препараты должны быть назначены пациентам с высоким риском осложнений от гриппа, даже если с момента начала болезни прошло больше 2 дней; при госпитализации пациента с подозрением на грипп, у которого имеется высокий риск осложнений, необходимо начать противовирусную терапию, не дожидаясь результатов молекулярного тестирования.

Среди осложнений, обусловленных вирусной инфекцией, выделяют ринит, отит, синусит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит, пневмонию. Воздействие вируса гриппа может приводить к жизнеугрожающим осложнениям: инфекционно-токсическому шоку, геморрагическому шоку, рабдомиолизу. В группу риска по тяжелому течению гриппа входят больные с сахарным диабетом, артериальной гипертонией, ожире-

нием, алкоголизмом и другими хроническими заболеваниями, а также беременные, пожилые люди и дети до 1 года [2, 3]. Грипп способен обострять течение других сопутствующих заболеваний, что чрезвычайно опасно для людей с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, эндокринной системы, центральной нервной системы и др.

Бактериальное поражение дыхательных путей может быть первичным, также бактериальная флора может быть следствием присоединения к вирусной инфекции и приводить к развитию вторичной бактериальной пневмонии (4%), бронхита, бактериального поражения верхних дыхательных путей: гнойного фарингита, ринита, гайморита, тонзиллита, а также орбитальных осложнений (флегмоны орбиты, периостит), отитов, внутричерепных осложнений.

Профилактикой осложненного течения ОРЗ является своевременное назначение лечения. Решение о месте проведения лечения пациента – амбулаторно или в стационаре – принимается с учетом тяжести течения заболевания и риска развития осложнений<sup>1</sup> [4].

## ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОРЗ

Разработанные рекомендации по госпитализации пациентов с гриппом могут быть применены на практике и к другим ОРЗ:

1. Тяжелое состояние больного, обусловленное интоксикацией (гипертермия, геморрагический синдром, спутанность сознания, менингизм, бред, гипоксия, нарушение ритма сердечных сокращений, бледность кожи, уменьшение диуреза, тошнота, рвота).
2. Осложненные формы гриппа (наличие симптомов дыхательной недостаточности и/или отека легких, кровохарканье, бронхообструктивный синдром, острый отечный ларингит, пневмония, острое воспаление придаточных пазух носа).
3. Больные из группы риска неблагоприятного развития болезни:
  - дети младше 2 лет;
  - беременные на любом сроке беременности;
  - лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ);
  - лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки, ИБС с признаками сердечной недостаточности);
  - лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2–3 степени);
  - лица с хронической болезнью почек, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием либо по причине первичных иммуносупрессивных состояний, таких как

<sup>1</sup> Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Суранова Т.Г. и др. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Метод. рекомендации. М.: Спецкнига, 2018. 24 с.

ВИЧ-инфекция, либо в связи со вторичными иммунодефицитными состояниями вследствие приема иммуносупрессорных медикаментов или злокачественных новообразований;

- дети, получавшие аспирин для лечения хронического заболевания;
- лица в возрасте 65 лет и старше.

Существуют эпидемиологические показания для госпитализации: больные из организованных, закрытых коллективов: военнослужащие, учащиеся интернатов, студенты, проживающие в общежитиях, при невозможности их изоляции от окружающих по месту жительства. Поводом для госпитализации может являться невозможность постоянного медицинского наблюдения.

### АМБУЛАТОРНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОРЗ

Если больной остается дома, то его местопребывание становится первичным очагом инфекции и лечащему врачу необходимо организовать проведение противоэпидемических мероприятий, а также экстренную профилактику лиц, находящихся в тесном контакте с больным. Доступ к больному ограничивается, а люди, обеспечивающие уход, должны применять с целью защиты марлевые респираторы. В помещении должна проводиться дезинфекция предметов быта и обстановки. Ежедневно проводят влажную уборку с применением 0,5% раствора хлорамина, рекомендуется 2–3 раза в день проветривание помещений.

Немедикаментозные вмешательства кроме соблюдения гигиенических мероприятий включают режим и диету. В течение всего лихорадочного периода и интоксикации больному необходимо соблюдение постельного режима. Через 3 дня после нормализации температуры тела и исчезновения интоксикации разрешается полупостельный режим. Для уменьшения интоксикации показано введение достаточного количества жидкости (1500–1700 мл) и витаминов. В первые дни болезни калорийность рациона снижают до 1600–1800 ккал. Назначают частый прием пищи (6–7 р/сут), преимущественно в жидком и хорошо измельченном виде. Положительное значение имеет одновременное насыщение диеты продуктами, богатыми витаминами С и Р (черноплодная рябина, шиповник, черная смородина, лимоны и др.). Возможно назначение витаминов, обладающих антиоксидантным эффектом: рутозида, дигидрокверцетина, витаминов Е и С и др.

Успех терапии во многом обусловлен наиболее ранним ее началом. Терапия ОРЗ должна быть комплексной, адекватной этиологии и тяжести течения заболевания и направленной на все звенья патогенеза. Тактика этиотропной терапии обусловлена возбудителем заболевания и предусматривает либо противовирусную, либо антибактериальную терапию.

Основной задачей терапии гриппа и других ОРВИ является подавление репликации вирусов на ранних сроках болезни. Для лечения гриппа используют этиотропные препараты – ингибиторы нейраминидазы осельтами-

вир и занамивир, эффективные в отношении большинства вирусов гриппа, включая пандемический. В России широкое применение получил препарат осельтамивир, рекомендованный для лечения гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года. Применение занамивира, который вводится ингаляционно, несколько ограничено в связи с возможностью развития бронхоспазма, особенно у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, а также с невозможностью применения у детей до 5 лет, у больных, находящихся на ИВЛ.

В качестве противовирусных препаратов в России также применяются умифеновир и риамилловир. Вирусы гриппа, циркулирующие на территории Российской Федерации, – А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В, чувствительны также и к имидазоллэтанамиду пентандиовой кислоты [3]. Эффективность всех противовирусных препаратов напрямую зависит от их раннего назначения. Из недостатков препаратов следует отметить развитие резистентности. По данным различных авторов, частота резистентности клинических штаммов вирусов гриппа к препаратам группы ингибиторов нейраминидазы составляет 2–4%. Кроме того, имеющиеся противогриппозные препараты, к сожалению, не обладают противовирусным эффектом в отношении других ОРВИ.

В терапии ОРВИ нашли применение препараты с двойным механизмом действия: противовирусной активностью и иммуномодулирующими свойствами – интерфероны и индукторы интерферонов [5].

К возбудителям ОРЗ бактериальной природы относятся микоплазмы, хламидии, пневмококки, гемофильная палочка, стрептококки, реже – грамотрицательная флора. Нередко на фоне вирусного поражения респираторного тракта, сопряженного с иммунодефицитом, а также при наличии факторов риска (переохлаждение, большие физические нагрузки, эмоциональное напряжение и др.) происходит активация собственной условно-патогенной флоры и, как следствие, развитие осложнений в виде бронхитов и пневмоний. В 80–90% случаев развиваются пневмонии. В этиологии пневмоний доминирует пневмококковая флора.

### ОСЛОЖНЕНИЯ ОРЗ

Признаками развившегося осложнения являются: отсутствие положительной динамики в течении заболевания, лихорадка более 5 дней без тенденции к снижению, вторая волна лихорадки, длительно сохраняющиеся или нарастающие симптомы интоксикации, присоединение потливости, изменение характера кашля, возвращение респираторных симптомов, присоединение новых симптомов, характерных для риносинусита, бронхита, пневмонии и других заболеваний [5]. Показаниями для проведения системной антибактериальной терапии при ОРЗ являются: острый стрептококковый тонзиллит, гнойный риносинусит, гнойный средний отит, ларингит с явлениями стеноза гортани 3 степени, острый гнойный бронхит, бактериальная пневмония, паратонзиллярный абсцесс. В 25% случаев острого бронхита и в 20% случа-

ев пневмонии этиологическим фактором являются хламидии и микоплазмы. Эти возбудители являются частой причиной развития синуситов, фарингита, отита у детей, особенно младшей возрастной группы. Лечение заболеваний, обусловленных внутриклеточными возбудителями, проводится антибактериальными препаратами, легко проникающими внутрь клетки и способными создавать там высокую концентрацию. Антибактериальными препаратами первого ряда, применяемыми при респираторной хламидийной и микоплазменной инфекции, являются макролиды. Перед началом антибактериальной терапии при ОРЗ необходим бактериологический анализ для определения возбудителя и его чувствительности к антибиотикам.

При ОРЗ бактериальной этиологии широко используется местная антибактериальная терапия. Лекарственный препарат в виде спрея вводится локально в нос или зев. При этом минимизируется системное воздействие, включая риски побочных реакций, подавление нормальной микрофлоры, развитие антибиотикорезистентности.

При лечении ОРЗ возможно использование физических методов снижения температуры, проведение санации верхних дыхательных путей (носовых ходов), физиотерапии.

Подход к снижению температуры должен быть дифференцированным. Температурная реакция организма при ОРВИ является защитной, она стимулирует выработку эндогенного интерферона, активизируя иммунную систему, препятствует размножению вируса, способствует их элиминации и гибели. В то же время повышение температуры свыше 39 °С может приводить к тяжелым осложнениям со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем, что связано с повышением потребления кислорода, усилением потери жидкости, дополнительной нагрузкой на легкие и сердце. Снижение температуры жаропонижающими средствами не должно иметь целью нормализацию температуры, обычно достаточно снизить ее на 1–1,5 °С. Обоснованным считается применение жаропонижающих препаратов при температуре выше 38,5 °С, рекомендовано применение препаратов на основе парацетамола.

Часто пациент с гриппом и другими ОРВИ для облегчения симптомов нуждается в дополнительной симптоматической терапии. Одним из симптомов, влияющих на качество жизни пациента с гриппом, является ринорея. При ринорее используют местные сосудосуживающие препараты, предпочтительно в форме спрея (ксилومتазолин, оксиметазолин). В то же время частое и длительное применение этих препаратов может приводить к развитию атрофических изменений слизистой носа и другим осложнениям.

## СИМПТОМ КАШЛЯ

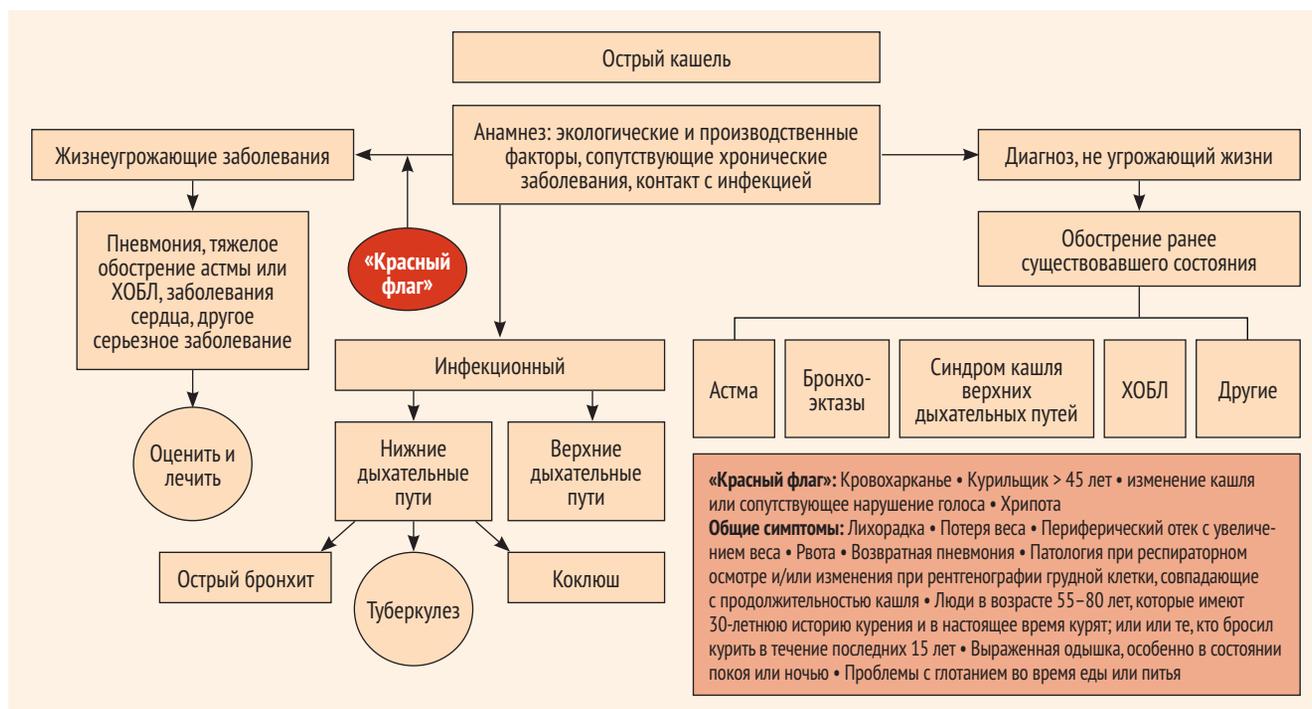
Одним из самых распространенных симптомов при заболевании дыхательной системы является кашель, который наблюдается при ОРВИ, бронхите, бронхиаль-

ной астме, пневмонии, плеврите и др. Если рассматривать кашель с точки зрения эпидемиологии, то он является путем передачи инфекционных заболеваний. При кашле с потоком воздуха при респираторной инфекции происходит выброс бактерий и вирусов в радиусе 2–3 м с высокой концентрацией патогенной флоры. Поэтому при контакте с кашляющим человеком с инфекционным заболеванием требуется соблюдение определенных гигиенических правил поведения. Физиологически кашель является защитным рефлексом, направленным на защиту дыхательных путей от инородных частиц. В то же время кашель – симптом заболеваний, а интенсивный кашель даже может приводить к развитию осложнений. У кашляющего больного страдает качество жизни (вплоть до развития депрессии). Это обусловлено нарушением сна, утомлением, негативной реакцией окружающих, связанной с опасением, что кашляющий человек может являться источником инфекции. Снижение качества жизни кашляющего человека сопоставимо с качеством жизни пациента с ХОБЛ или онкологическим заболеванием.

По характеру выделения мокроты кашель разделяют на продуктивный и непродуктивный. Основные причины непродуктивного кашля: заболевания верхних дыхательных путей (риниты, синуситы и др.), воздействие аллергенов, вдыхание раздражающих веществ (дым, пыль), попадание в дыхательные пути инородного тела, бронхиальная астма, ГЭРБ, сердечная астма, перикардит, наружный отит. Продуктивный кашель встречается при хроническом бронхите, бронхоэктатической болезни, пневмонии, бронхиальной астме, раке легкого, абсцессе легкого, туберкулезе легких и др. В случае продуктивного кашля необходимо проведение исследования мокроты. Оцениваются запах, цвет, объем мокроты, разделение на слои, что предварительно может позволить определить заболевание. Слизистая мокрота чаще наблюдается при ОРВИ, гнойная мокрота характерна для бактериальных инфекций дыхательных путей и имеет желтый или зеленоватый цвет. Большое количество мокроты, как правило, выделяется при нагноительных заболеваниях: гангрене легких, абсцессе, бронхоэктатической болезни. При наличии продуктивной мокроты обязательно проводится бактериологическое исследование: микроскопия мазков, окрашенных по Граму и Цилю – Нильсену, посев и определение чувствительности бактерий к антибиотикам.

Американской коллегией специалистов торакальной медицины предложен алгоритм диагностики острого кашля [6]. Согласно рекомендациям наиболее частыми причинами острого кашля являются респираторные инфекции с вирусным возбудителем. Вирусная инфекция может осложняться пневмонией или являться причиной обострения хронических заболеваний, таких как астма и ХОБЛ (рис. 1). Особое внимание уделяется жизнеугрожающим состояниям, таким как туберкулез и рак легкого. Диагноз туберкулеза требует исключения в группах высокого риска, даже если рентгенограммы в норме.

● **Рисунок 1.** Алгоритм поиска причин острого кашля у взрослых  
 ● **Figure 1.** Algorithm of searching for causes of acute cough in adults



## ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ

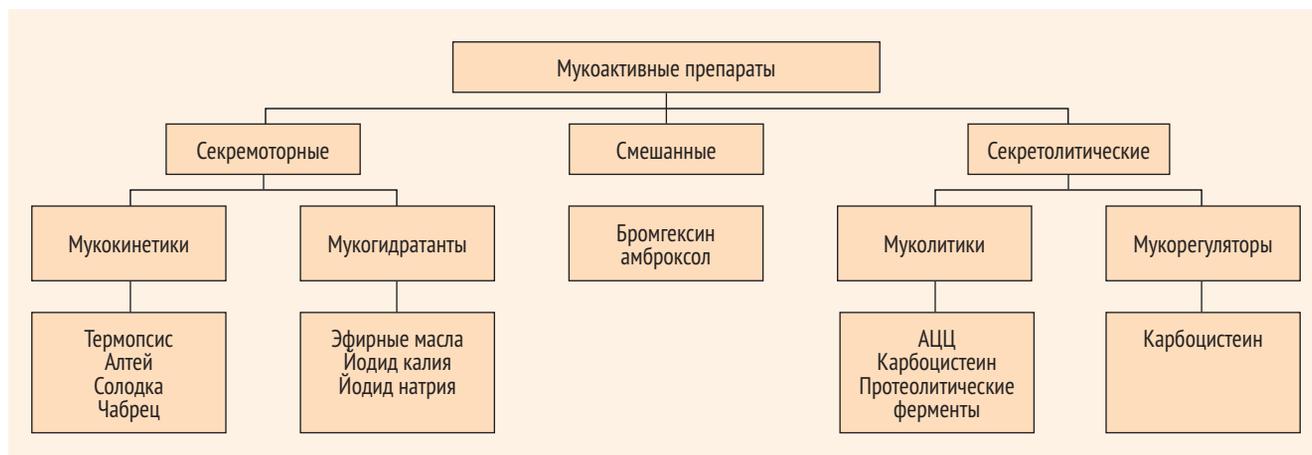
Препараты от кашля, подавляющие кашлевой рефлекс, разделяют по механизму: центрального действия (опиоидные и неопиоидные) и периферического действия. Препараты центрального действия подавляют кашлевой центр в центральной нервной системе (продолговатом мозге). В основу опиоидных препаратов входит кодеин или подобные ему вещества. Неопиоидные противокашлевые препараты центрального действия подавляют только кашлевой центр, не вызывают привыкания, не изменяют двигательную активность желудочно-кишечного тракта. К ним относятся препараты на основе бута-

мирата. Противокашлевые препараты периферического действия оказывают влияние на слизистую оболочку дыхательных путей, снижая ее раздражение, расширяют гладкие мышцы в стенках бронхов, уменьшая бронхоспазм, обладают противовоспалительной активностью.

При продуктивном кашле подходы к терапии меняются. При наличии мокроты подавление кашлевого рефлекса не проводится во избежание нарушения эвакуации мокроты из бронхов. Назначаются секретолитические и секретомоторные препараты, улучшающие эвакуацию мокроты (рис. 2).

Одним из препаратов, обладающих отхаркивающим, муколитическим и спазмолитическим действием, является

● **Рисунок 2.** Препараты, применяемые для лечения продуктивного кашля  
 ● **Figure 2.** Cough medicines used for the treatment of productive cough



ся сироп Геделикс растительного происхождения на основе листьев плюща. Препарат рекомендуется принимать после еды 3–4 р/сут, детям до года – 1 р/сут, курс лечения составляет не менее 7 дней, после прекращения кашля сироп рекомендовано принимать еще 2–3 дня. Лекарственная форма в виде сиропа удобна для детей и взрослых. Дозировка препарата определяется возрастом пациента, имеющаяся в комплекте мерная ложечка на 5 мл позволяет отмерить дозу препарата. Геделикс® сироп не рекомендуется применять при беременности и в период грудного вскармливания.

Плющ (*Hedera helix*) является уникальным целебным растением. Многочисленные изображения на религиозных и бытовых предметах, монетах свидетельствуют о том, что в Древнем Египте, Греции и Риме плющ был культовым растением. В Древнем мире плющ считали символом бессмертия. Упоминание о его применении в лечебных целях относится к античным временам, плющ упоминается в трудах Авиценны и европейских средневековых травниках. Листья плюща применяли в виде отвара при родовой слабости и аменорее; при ранах и ожогах использовали настои листьев плюща в вине и мази на основе воска.

Основными биологически активными веществами, обуславливающими фармакологическую активность листьев и лекарственных средств из плюща, являются тритерпеновые сапонины, а также флавоноиды и гликозиды, дубильные вещества, стероиды, йод, каротин, витамины В, С и Е и другие биологические активные вещества. За счет высокомолекулярных углеводов растение обладает сорбционным эффектом. Сапониновые гликозиды оказывают антибактериальное и противогрибковое действие, способствуют устранению воспалений дыхательной системы, эффективно расслабляют бронхиальную мускулатуру, усиливают секрецию бронхиальных желез, разжижают и выводят мокроту, стимулируют откашливание, а также восстанавливают нормальное дыхание. Секретолитическое действие плюща также связано с содержащимся в сырье алкалоидом эметином, который усиливает секрецию слизи из альвеол. При этом действующие вещества не оказывают влияния на центр регуляции дыхания. Различные формы на основе плюща оказывают жаропонижающее и общеукрепляющее действие, а также обладают частичным гипотензивным эффектом. Муколитические и бронхорасширяющие эффекты плюща используются:

- при воспалительных процессах в бронхах;
- для восстановления в послеоперационном периоде;
- при бронхиальной астме;
- при воспалении легких;
- при заболеваниях, сопровождающихся сухим лающим кашлем и трудноотделяемой мокротой;
- для лечения коклюша;
- для лечения туберкулеза легких.

Также эффекты плюща успешно используются при воспалении среднего уха, хроническом насморке, рахите, аменорее, заболеваниях печени и желчного пузыря, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, подагре, ревматизме. Наружно применяют при лечении кожных заболеваний. Если раньше растение длительное время применяли исключительно в народной медицине, то сегодня экстракт плюща используется в составе многих медицинских средств.

Плющ обыкновенный редко вызывает аллергическую реакцию, разрешается детям и беременным. Однако детям до 1 года, беременным, кормящим и людям, склонным к аллергическим реакциям, лечение рекомендовано проводить под контролем врача. Противопоказания к применению: заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания ЦНС. Препараты на основе плюща не назначаются одновременно со средствами, подавляющими кашель. Среди негативных реакций отмечены: зуд и покраснение кожного покрова, отечность, нарушение нормального дыхания, рвотные позывы и тошнота, расстройства стула, нарушения ЦНС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Геделикс обладает всеми лекарственными эффектами, свойственными препаратам на основе плюща, и в то же время является готовой формой, удобной в применении, зарекомендовавшей свою эффективность в клинических исследованиях и в практическом применении. Однако необходимо помнить, что растительные препараты на основе плюща, в т. ч. Геделикс, относятся к симптоматическим средствам, поэтому параллельно врачом должно быть назначено этиотропное лечение основного заболевания.



Поступила / Received 28.08.2019  
Отрецензирована / Review 17.09.2019  
Принята в печать / Accepted 20.09.2019

## Список литературы

1. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н., Суранова Т.Г., Поздняков А.А., Жигарловский Б.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2017;(4):4-13. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29970301>.
2. Суранова Т.Г., Поздняков А.А., Полежаева Н.А. Результаты мониторинга случаев смерти от гриппа в сезоны 2015–2016 и 2016–2017 гг. *Инфекция и иммунитет.* 2017;(5):74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35379584>.
3. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н., Поздняков А.А., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Любимова А.В., Голубкова А.А., Суранова Т.Г., Толоконникова Т.В., Туркутюков В.Б., Шумилов В.И., Калинкина В.А., Ковалишена О.В., Белоцерковцова Л.Д. Отношение беременных и медицинских работников к вакцинации против гриппа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017;16(1):55-61. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-55-61.
4. Международная ассоциация специалистов в области инфекций. *Грипп у взрослых Клинические рекомендации.* 2017. 57 с. Режим доступа: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Gripp-u-vzroslyh.pdf>.
5. Национальное научное общество инфекционистов. *Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. Клинические рекомендации.* 2014. 69 с. Режим доступа: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf).
6. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W.; CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196-209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.

## References

1. Briko N.I., Saltykova T.S., Gerasimov A.N., Suranova T.G., Pozdnyakov A.A., Zhiglarovsky B.A. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in 2015–2016 and 2016–2017. *Ehpidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2017;(4):4–13. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29970301>.
2. Suranova T.G., Pozdnyakov A.A., Polezhayeva N.A. Results of monitoring of deaths from influenza in the seasons 2015–2016 and 2016–2017. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;(5):74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35379584>.
3. Briko N.I., Saltykova T.S., Gerasimov A.N., Pozdnyakov A.A., Brusina E.B., Zueva L.P., Lyubimova A.V., Golubkova A.A., Suranova T.G., Tolokonnikova T.V., Turkutyukov V.B., Shumilov V.I., Kalinkina V.A., Kovalishena O.V., Belotserkovtsova L.D. The Attitude of Pregnant Women and Health Workers for Influenza Vaccination. *Ehpidemiologiya i vakt-sinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):55–61. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-55-61.
4. International Society for Infectious Diseases. *Gripp u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii = Influenza in adults. Clinical guidelines*. 2017. 57 c. (In Russ.) Available at: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Gripp-u-vzroslyh.pdf>.
5. National Infectionist Scientific Society. *Ostryye respiratornyye virusnyye infektsii u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii = Acute respiratory viral infections in adults. Clinical guidelines*. 2014. 69 c. (In Russ.) Available at: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf).
6. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W.; CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.

### Информация об авторе:

**Орлова Наталья Васильевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: [vrach315@yandex.ru](mailto:vrach315@yandex.ru)

### Information about the author:

**Natal'ya V. Orlova**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Professor of the Department of Paediatric Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: [vrach315@yandex.ru](mailto:vrach315@yandex.ru)

## Некоторые аспекты применения комбинации формотерола и будесонида: что изменилось?

**А.А. Визель**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5028-5276, e-mail: lordara@inbox.ru

**И.Ю. Визель**<sup>1,2</sup>, e-mail: tatpulmo@mail.ru

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

### Резюме

Применение комбинации ингаляционного глюкокортикостероида будесонида и бета<sub>2</sub>-селективного адrenomиметика длительного действия формотерола рекомендовано как при бронхиальной астме (БА), так и при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), однако показания к их применению за последние 20 лет существенно изменились. При БА произошел переход от регулярного дозирования до тактики единого препарата – регулярно и по требованию, до последней рекомендации – применять по необходимости на всех ступенях лечения БА. При ХОБЛ это сочетание было универсальным препаратом для лечения ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями или при сочетании с БА, а теперь во внимание принимается не только тяжесть и частота обострений, но и уровень эозинофилии крови. Важная для практического здравоохранения комбинация «будесонид/формотерол» в последние годы стала доступнее благодаря появлению отечественного воспроизведенного препарата с оригинальным капсульным порошковым ингалятором. Препарат прошел сравнительные исследования с оригинальным препаратом как по клинической эффективности, так и по свойствам доставляемых частиц.

**Ключевые слова:** формотерол, будесонид, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, генерики

**Для цитирования:** Визель А.А., Визель И.Ю. Некоторые аспекты применения комбинации формотерола и будесонида: что изменилось? *Медицинский совет*. 2019;(15):99-104. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-99-104.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Some aspects of application of the combination of formoterol and budesonide: what is changed?

**Aleksandr A.Vizel**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5028-5276, e-mail: lordara@inbox.ru

**Irina Yu.Vizel**<sup>1,2</sup>, e-mail: tatpulmo@mail.ru

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49 Butlerova Street, Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Central Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

### Abstract

The use of a combination of the inhaled glucocorticosteroid budesonide and beta2-selective long-acting adrenergic agonist formoterol is recommended for both bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), however, indications for their use have changed significantly over the past 20 years. In BA, there was a transition from regular dosing to the tactics of a single drug – regularly and on demand, to the last recommendation – to apply as necessary at all stages of BA treatment. In COPD, this combination was a universal drug for the treatment of severe COPD with frequent exacerbations or in combination with BA, and now not only the severity and frequency of exacerbations, but also the level of blood eosinophilia is taken into account. The combination of budesonide / formoterol, which is important for practical health care, has become more accessible in recent years thanks to the advent of a domestic reconstituted drug with an original capsule powder inhaler. The drug went through comparative studies with the original drug both in clinical efficacy and in the properties of the delivered particles.

**Keywords:** formoterol, budesonide, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, generics

**For citation:** Vizel A.A., Vizel I.Yu. Some aspects of application of the combination of formoterol and budesonide: what is changed? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):99-104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-99-104.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

### ВВЕДЕНИЕ

Хронические бронхообструктивные заболевания остаются одной из значимых проблем в пульмонологии. Прежде всего это БА и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Эти два заболевания являются причиной временной и длительной нетрудоспособности, инвалидности и смертности населения. В связи с этим

международное сообщество создало и постоянно обновляет документы, именуемые глобальной инициативой по бронхиальной астме (GINA) и по ХОБЛ (GOLD). В России утвердилась концепция клинических рекомендаций как основного руководящего документа для врачебной практики. Важно отметить, что все эти документы постоянно обновляются вместе с прогрессом в их диагностике и лечении. Одним из таких вопросов стало применение

ингаляционных стероидов (ИГКС) и их сочетания с длительно действующим бета<sub>2</sub>-адреномиметиком формотеролом. Наиболее распространенной комбинацией в настоящее время является сочетание будесонида и формотерола. Обсуждению этой проблемы и ее реализации в Российской Федерации посвящена данная публикация.

## ФОРМОТЕРОЛ И ИГКС

Формотерол – бета<sub>2</sub>-адреномиметик 12-часового действия – как вещество был запатентован в 1972 г. компанией Yamanouchi Pharmaceutical Co (Япония). Первые англоязычные публикации об этом бронхолитике мы находим в 1980–1981 гг., которые также исходили из Японии. Первый патент на будесонид был получен в 1972 г. в Швеции компанией Aktiebolag Vofors. При анализе публикаций, представленных в Национальной библиотеке США (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), первая работа, в которой было показано, что будесонид восстанавливает чувствительность рецепторов к формотеролу у больных БА, была опубликована в 1997 г. в Шотландии [1]. В 2001 г. новозеландские ученые описали преимущества фиксированной комбинации «будесонид/формотерол» при лечении БА. Они отметили, что совместное применение этих веществ не приводит к нежелательным взаимодействиям, нарушающим фармакокинетику и фармакодинамику каждого из них, а также профиль их безопасности [2]. Эта комбинация была разрешена к клиническому применению в Швеции в 2000 г., и тогда же началась регистрация комбинации в странах Европы и Великобритании. В 2001 г. она была зарегистрирована в России, а в 2006-м разрешена к применению в США. Изначально это сочетание применялось в виде фиксированной комбинации в многодозном порошковом ингаляторе Турбухалер® (Симбикорт) и в виде свободной комбинации посредством порошкового капсульного ингалятора Аэролайзер® (Форадил Комби). Позднее эта комбинация стала применяться посредством интуитивного порошкового многодозного ингалятора Спиромакс® (ДуоРесп) и в виде отечественного препарата Формисонид с капсульным порошковым ингалятором CDM®. Комбинация «формотерол/будесонид» хорошо изучена. Об этом свидетельствует достаточное количество публикаций. На сайте <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> мы находим 889 работ, посвященных этой комбинации, а на сайте Российской научной электронной библиотеки [https://elibrary.ru/query\\_results.asp](https://elibrary.ru/query_results.asp) – 946 таких работ. Но изучение продолжается. На сайте контролируемых клинических исследований <https://clinicaltrials.gov> находим 227 исследований, при этом 10 из них только начинаются.

БА была основным заболеванием, при котором было начато использование комбинации «будесонид/формотерол». В документе GINA-1995 (<https://ginasthma.org/>), в котором уже была определена ступенчатая терапия БА, ИГКС и бета<sub>2</sub>-адреномиметики длительного действия были рекомендованы начиная со 2-й степени из 4, однако упоминаний о фиксированной комбинации мы здесь не встретим. В то время ситуационная терапия была

основана на бронхолитиках короткого действия, а ингаляционные стероиды были рекомендованы для так называемой базисной терапии на регулярной основе. Аналогичный подход мы видим и в GINA-2004.

Вполне естественно, что пациент стремится свести к минимуму применение лекарств. Причин тому несколько. Во-первых, если ощущение одышки непостоянно, то больной интуитивно пользуется тем средством, которое приносит облегчение, а вдыхание лекарств, не дающих сиюминутное ощущение, он может счесть излишним. Во-вторых, доступность информационных источников в Интернете оказывает недобрую услугу. Заглянув, например, в реестр лекарственных средств и выхватив оттуда сведения о гормональной терапии и ее негативных последствиях, пациент начинает избегать ингаляционных стероидов. Современные высокие юридические и этические каноны требуют информирования врача и пациента обо всех нежелательных реакциях. И пациент, заглянув на открытый сайт [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_5689.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5689.htm) с поиском на слово «будесонид», без всяких комментариев о вероятности и частоте видит в разделе «Побочное действие»: раздражение гортани, кашель, кандидоз слизистой оболочки полости рта, парадоксальный бронхоспазм. И это при том, что после ингаляции ИГКС он никакого немедленного облегчения не замечает. В-третьих, может быть экономическая составляющая. Покупая бронхолитик, пациент понимает, что «покупает себе облегчение», а тратить от 400 до 1 500 руб. за препарат, не дающий быстрого облегчения, он уже не хочет. И это несмотря на беседы врача с пациентом. В Республике Татарстан в 2018 г. был проведен опрос пациентов, насколько они придерживаются рекомендаций врача. Приверженность больных БА назначениям врачей составила 57,2% [3], то есть каждый второй пациент не выполнял рекомендации.

В то же время частота применения бронхолитиков короткого действия, по данным известного британского ученого Мартина Партриджа, составляла 74% и была связана с тем, что при ухудшении состояния больные стремились сами скорректировать лечение, но делали это не так, как это сделали бы врачи [4]. Подобный анализ терапии больных БА, проведенный в Казани, показал, что больные применяли бронхолитики короткого действия в 76,2% случаев, несмотря на то, что им была назначена базисная терапия [5].

Все эти данные подводят к мысли о том, что должен быть рациональный подход к терапии БА, основанный на оптимальном медикаментозном контроле над заболеванием при достижении максимальной приверженности назначенной терапии.

Такой подход мы находим в обновлении GINA-2006 (<https://ginasthma.org/>), где говорится, что ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации формотерола и будесонида, могут использоваться как для неотложной, так и для регулярной поддерживающей терапии. При назначении по потребности оба компонента комбинации «будесонид – формотерол» способствуют эффективному предотвращению тяжелых обострений у пациентов, получающих комбинированную терапию в качестве поддер-

живающего лечения, и улучшают контроль над БА при сравнительно невысоких дозах препаратов. Впервые пациенту было предложено применять при необходимости фиксированную комбинацию «ИГКС/ДДБА» (длительным действующим бета<sub>2</sub>-адреномиметиком), а не бронхолитик короткого действия. При этом эффект препарата, ощущаемый пациентом, был сопоставимым благодаря тому, что по скорости бронходилатации формотерол не уступает бронхолитикам короткого действия. Такому подходу предшествовал большой пул из 16 рандомизированных клинических исследований, в которые было включено 22 748 больных БА, сделавший легитимным тактику, названную как SMART-терапия. Она предусматривала регулярное применение будесонида/формотерола 2 раза в сутки, а также по потребности. Суммарная частота применения комбинации была ограничена только кумулятивной дозой формотерола [6]. Позднее этот вариант терапии был распространен и на комбинацию «беклометазон/формотерол» под названием «MART-терапия» [7]. В 5-ступенчатой схеме лечения БА, согласно GINA-2018 (<https://ginasthma.org/>), комбинация «ИГКС/формотерол» была рекомендована на 3–5-й ступенях лечения БА.

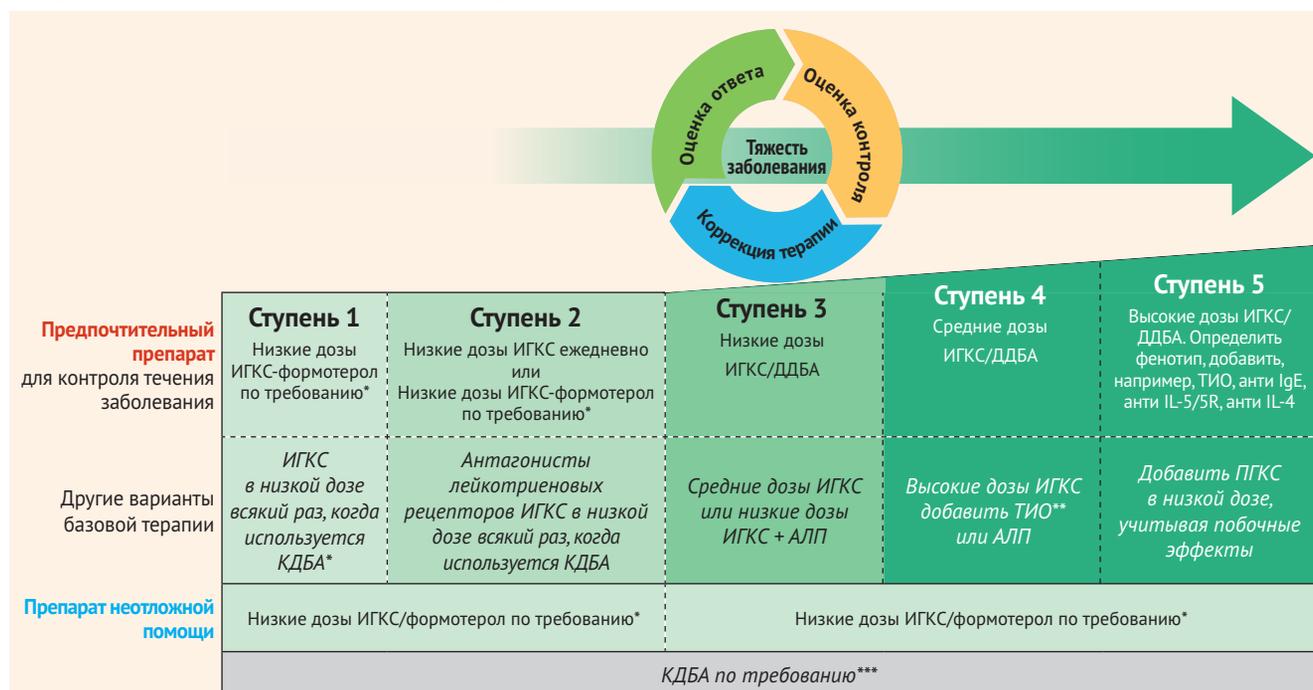
В 2019 г. в тактике применения будесонида/формотерола произошло очередное обновление – концепция «противовоспалительного бронхолитика». В глобальной инициативе GINA-2019 (<https://ginasthma.org/>) примене-

ние комбинации «низкая доза ИГКС/формотерол» рекомендовано на всех ступенях лечения БА (рис.).

С этого момента появилась реальная перспектива значительного повышения приверженности больных назначению врача. Теперь рекомендации по применению комбинации «будесонид/формотерол» по потребности стали совпадать с желанием пациента применять ингалятор только тогда, когда в том возникает потребность.

ХОБЛ также была и остается показанием к применению комбинации «ИГКС/ДДБА». Но и при ХОБЛ показания к их применению претерпели существенные метаморфозы. Применение ИГКС при ХОБЛ началось в 90-е гг. XX в. и не было лишено дискуссий. Причина тому историческая дихотомия развития учения о ХОБЛ. Хорошо известно, что британский путь понимания ХОБЛ основывался на воспалении, и применение ИГКС было логичным, тогда как американский путь в основу патогенеза заболевания ставил эмфизему, и логика применения ИГКС вызывала сомнения. Множество проведенных исследований – рандомизированных и наблюдательных – сместили мнение в сторону их применения. Никого не смутило, что одно из крупнейших контролируемых исследований TORCH не сумело доказать влияния на смертность от ХОБЛ комбинации «ИГКС/ДДБА», а только смертность «от всех причин». Более того, разработанные высокодозные комбинации «ИГКС/ДДБА» позиционировались как целевые для лече-

- **Рисунок.** Ступенчатая терапия БА согласно глобальной инициативе GINA-2019
- **Figure.** Stepwise therapy for asthma according to the 2019 GINA global initiative



\* Регулярное назначение бета<sub>2</sub>-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС.

\*\* Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет, уже получающих ИГКС и ДДБА, у которых не достигается контроль заболевания при лечении по крайней мере ИГКС (или ИГКС/ДДБА).

\*\*\* Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями Будесонид/Формотерол или Беклометазон/Формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора (данный режим одобрен только для лиц старше 18 лет).

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – бета<sub>2</sub>-агонист длительного действия; АЛП – антилейкотриеновые препараты; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; КДБА – бета<sub>2</sub>-агонист короткого действия; ТИО – тиотропий.

Адаптировано: Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. 2019. Доступно по ссылке: [www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org) © 2017. Глобальная инициатива по бронхиальной астме, все права защищены. Использование по экспресс-лицензии владельца.

ния ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями. В документе глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ – GOLD-2004 ингаляционные глюкокортикоиды были рекомендованы начиная с IIb-стадии и выше (средняя степень тяжести по классификации того времени) (<https://goldcopd.org>) больным с частыми обострениями, а комбинации «будесонид/формотерол» и «флутиказон/сальметерол» вошли в список рекомендуемых препаратов. В GOLD-2006 ИГКС были рекомендованы начиная с 3-й стадии из 4. Комбинация «ИГКС/ДДБА» сохранила свое место в лечении ХОБЛ согласно пересмотру документа в 2011 г. Однако начиная с этого года эксперты GOLD стали делить больных на четыре категории ABCD, основываясь на параметрах спирометрии, частоте обострений/госпитализаций и ответах на вопросники mMRC или CAT. Комбинация «ИГКС/ДДБА» была рекомендована больным из групп C и D среди препаратов первой линии. В 2015 г. сохранилась позиция этих препаратов – как рекомендуемый первый выбор. 2017 г. принес существенные изменения в деление больных на группы ABCD, данные спирометрии были вынесены за пределы таблицы как первичный критерий диагноза, а деление на ABCD стало основываться только на частоте обострений/госпитализаций и ответах на вопросники mMRC или CAT. Комбинация «ИГКС/ДДБА» перестала быть рекомендуемой всем больным стартовой терапией в группах C и D, на первое место вышли бронхолитики длительного действия. Однако там же было отмечено, что ИГКС/ДДБА высокоэффективны у больных тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями. Эксперты тогда же отметили, что прогноз высокой эффективности ИГКС при ХОБЛ связан с эозинофилией крови и мокроты. В последней, доступной на сайте <https://goldcopd.org> редакции GOLD-2019 схема лечения разделилась на два этапа – начальная терапия и последующее лечение. На начальном этапе комбинация «ИГКС/ДДБА» была рекомендована только больным группы D с частыми обострениями и эозинофилией крови. При последующей терапии комбинация «ИГКС/ДДБА» стала вариантом второй ступени лечения как при сохраняющейся одышке, так и при сохраняющихся обострениях. Частые изменения в содержании документов и довольно сложные для врача первичного звена схемы назначений могут затруднить их внедрение в реальную клиническую практику.

Эксперты Российского респираторного общества разработали собственные клинические рекомендации, в которых учтены все критерии GOLD, но отсутствует градация на ABCD, а схема лечения доступна для понимания и использования врачами первичного звена. Место ИГКС/ДДБА четко определено в качестве препаратов выбора или второй ступени лечения у больных с частыми обострениями и эозинофилией крови ([www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru)).

Основу применения при БА и ХОБЛ будесонида/формотерола и доказательную базу для показаний к назначению и режимов применения разработали компании – производители оригинальных препаратов. Однако в современных условиях не менее важным является доступность препарата как в коммерческой аптеке, так и в льготе – региональной и федеральной, постоянство

поставок и контроль качества. В последние годы в России впервые сложилась ситуация, когда отечественные генерики вышли на рынок наравне с западными воспроизведенными препаратами, с конкурентными по качеству лекарственными формами. Отечественный препарат будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг представлен в виде фиксированной комбинации, каждая доза которого содержится в отдельной капсуле, а доставка осуществляется посредством оригинального порошкового ингалятора Инхалер CDM. Федеральные эксперты дали высокую оценку этому устройству, которое гарантирует полноту доставляемой дозы и обеспечивает аудиовизуальный и вкусовой контроль за ее приемом [8]. Эффективность и безопасность этого капсульного порошкового ингалятора были доказаны в многоцентровом клиническом открытом сравнительном рандомизированном параллельном в двух группах исследовании, а аэродинамические свойства ингалятора Инхалер CDM были сопоставимы с ингаляторами других ведущих производителей; все ингаляторы продемонстрировали сопоставимые результаты по показателям однородности дозирования и респираторной фракции в сравнении с референтными на 7-ступенчатом каскадном импакторе нового поколения Next (Copley Scientific Limited, Англия). Десятичная шкала предпочтений не показала каких-либо различий в приверженности терапии, в т. ч. в количестве ошибок, во всех группах пациентов [9, 10]. Проведенный анализ «затраты – эффективность» показал преимущества применения отечественных генериков, делая лечение БА менее затратным для системы здравоохранения [11].

*Клинический пример.* Мы наблюдали пациентку с БА, показавшую высокую приверженность и надежный эффект при применении отечественного генерика будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг. Больная Р., 53 года, педагог без вредных привычек и профессиональных вредных факторов, обратилась к врачу впервые в 2008 г. с жалобами на мучительный сухой приступообразный кашель со скудной светлой мокротой. Дыхание было жестким, хрипы не выслушивались. Перкуторный звук оставался легочным. Данные спирометрии были в пределах нормы (ОФВ<sub>1</sub> 106% от должного). Первичным диагнозом был хронический (необструктивный) бронхит. Получала фенспирид, амброксол, пролонгированный теofilлин с небольшим положительным эффектом. Пациентку дообследовали, и была выявлена положительная кожная реакция на дикорастущие травы. Углубленный сбор анамнеза позволил выявить крапивницу, развившуюся в студенческие годы на кавказский орешник. Был выставлен новый диагноз «атопическая бронхиальная астма средне-тяжелого течения, обострение». Однако на повторную консультацию пациентка не пришла, а вновь обратилась за медицинской помощью в 2017 г. В течение 9 лет ее состояние было относительно стабильным, но с декабря 2016-го стал появляться сильный сухой кашель при стрессовых ситуациях. Пациентка самостоятельно начала ингаляции оригинального фенотерола/ипратропия через небулайзер с хорошим клиническим эффектом.

● **Таблица.** Параметры спирометрии больной Р. в течение периода активного наблюдения

● **Table.** Spirometry parameters of patient R during active monitoring

ДАТА		13.02.2017	20.02.2017	27.03.2017	05.06.2017	23.09.2017	16.04.2018
FVC	Л	1,49	3,27	3,67	3,69	3,56	3,68
FEV1	Л	0,74	2,3	2,59	2,81	2,49	2,68
FEV1/FVC	%	49,7	70,3	70,6	76,2	69,9	72,8
PEF	Л/с	2,55	6,82	7,76	7,5	6,58	7,15
FEF25	Л/с	0,76	3,88	5,47	5,92	5,05	5,24
FEF50	Л/с	0,37	1,88	2,21	3,33	2,2	2,21
FEF75	Л/с	0,16	0,58	0,55	0,69	0,43	0,59
FEF2575	Л/с	0,38	1,58	1,7	2,48	1,58	1,95

В феврале 2017 г. у больной были дистанционные сухие хрипы, а при аускультации – грубые сухие хрипы по всем полям. Артериальное давление было 136/87 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 107 в минуту. Спирометрия выявила тяжелые обструктивные нарушения с высокой степенью обратимости после бронхолитиков. Пульсоксиметрия показала десатурацию в покое до 90% (90–93%), а после бронхолитика – 89–90%. Общий ИГЕ крови достигал 299 единиц. Рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения свидетельствовала о наличии ограниченных «сухих» цилиндрических бронхоэктазов, частичной релаксации правого купола диафрагмы, аксиальной грыжи пищеводного отверстия и дивертикула 12-перстной кишки. Диагноз «бронхиальная астма атопическая, неконтролируемая, тяжелого течения. Бронхоэктазии». В течение 5 дней она принимала преднизолон по 20 мг внутрь утром; омега-3 – 20 мг внутрь вечером, два раза в день проводили небулизацию отечественного генерика ипратропия/фенотерола. В последующие 2 недели системный стероид был заменен на небулизацию будесонида по 1000 мкг 2 раза в сутки. Дыхание оставалось жестким, выслушивались единичные сухие хрипы по всем полям. Была отмечена значительная положительная клиническая и функциональная динамика. С марта 2017 г. пациентка была переведена на монотерапию фиксированной комбинацией «будесонид/формотерол» 160/4,5 мкг в режиме регулярной терапии и терапии по требованию. Потребности в препаратах короткого действия у больной не стало. Пациентка соблюдала все рекомендации, полоскала рот после ингаляций. К июню

2017-го ей было достаточно двух ингаляций препарата, утром и вечером. Она отмечала, что ее приверженность к препарату связана с тем, что не только чувствует облегчение, но и уверена в доставке дозы (каждый раз проверяла пустоту капсулы). Последний визит был зарегистрирован в апреле 2018 г. Пациентка сообщила, что перенесла ОРВИ и ей было достаточно в этот период двух доз, утром и вечером. Состояние оставалось стабильным. До настоящего времени активно за помощью не обращалась. Динамику основных показателей спирометрии форсированного выдоха отражает *таблица*.

В данном случае в основе терапии больной было применение отечественных препаратов, которые обеспечили стабилизацию состояния и достижение контроля над БА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение комбинаций «ИГКС/ДДБА» остается одним из основных методов медикаментозной терапии хронических бронхообструктивных заболеваний, а комбинация «будесонид/формотерол» является эффективной и безопасной в режиме как регулярного дозирования, так и приема по требованию. Появление и внедрение отечественного воспроизведенного препарата на основе этой комбинации повышает уровень гарантированного лекарственного обеспечения и снижает экономическое бремя лечения БА и ХОБЛ.



Поступила / Received 07.10.2019  
Отрецензирована / Review 21.10.2019  
Принята в печать / Accepted 25.10.2019

## Список литературы

1. Tan K.S., Grove A., McLean A., Gnosspelius Y., Hall I.P., Lipworth B.J. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):28-35. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9610113.
2. McGavin J.K., Goa K.L., Jarvis B. Inhaled budesonide/formoterol combination. *Drugs.* 2001;61(1):71-8; discussion 79-80. doi: 10.2165/00003495-200161010-00007.
3. Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р. Приверженность при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: от проблемы к решению. *Фарматека.* 2019;26(5):34-38. doi: 10.18565/pharmateca.2019.5.122-126.
4. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the
- INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006;(6):13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
5. Визель А.А., Вафина А.Р., Визель И.Ю., Борознова И.Н., Дьякова Е.В., Кудрявцева Э.З. Характеристика больных бронхиальной астмой, поступивших в стационары города Казани. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017;(5):40-47. doi: 10.20333/2500136-2017-5-40-47.
6. Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E., Coleman C.I., White C.M., Lazarus S.C., Blake K.V., Lang J.E.,

- Baker W.L. Association of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485-1496. doi: 10.1001/jama.2018.2769.
- Crisafulli E., Zanini A., Pisi G., Pignatti P. Poli G., Scuri M., Chetta A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate extrafine fixed combination for the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(5):481-90. doi: 10.1586/17476348.2016.1161508.
  - 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](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf).
  - Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть! *Лечащий врач*. 2014;(11):72-75. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436100/>.
  - Елисеева Е.В., Невзорова В.А., Манеева Е.С., Гончарова Р.К. Лекарственное обеспечение при заболеваниях органов дыхания: возможности и решения. *РМЖ*. 2018;10(1):28-35. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Lekarstvennoe\\_obespechenie\\_pri\\_zabolevaniyah\\_organov\\_dyhaniya\\_vozmoghnosti\\_iresheniya/#ixzz62Jx0KVtX](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lekarstvennoe_obespechenie_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya_vozmoghnosti_iresheniya/#ixzz62Jx0KVtX).
  - Белевский А.С., Зайцев А.А. Фармакоэкономические аспекты терапии бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2018;(15):60-68. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-60-68.
- 
- ### References
- Tan K.S., Grove A., McLean A., Gnospelius Y., Hall I.P., Lipworth B.J. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):28-35. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9610113.
  - McGavin J.K., Goa K.L., Jarvis B. Inhaled budesonide/formoterol combination. *Drugs*. 2001;61(1):71-8; discussion 79-80. doi: 10.2165/00003495-200161010-00007.
  - Vizel A.A., Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Vafina A.R. Adherence in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: from a problem to a solution. *Pharmateca = Farmateka*. 2019;26(5):34-38. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2019.5.122-126.
  - Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
  - Vizel A.A., Vafina A.R., Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Dyakova E.V., Kudryavtseva E.Z. Characteristics of patients with bronchial asthma have admitted to the stationers of the city of Kazan. *Siberian Medical Review*. 2017;(5):40-47. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2017-5-40-47.
  - Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E., Coleman C.I., White C.M., Lazarus S.C., Blake K.V., Lang J.E., Baker W.L. Association of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485-1496. doi: 10.1001/jama.2018.2769.
  - Crisafulli E., Zanini A., Pisi G., Pignatti P. Poli G., Scuri M., Chetta A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate extrafine fixed combination for the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(5):481-90. doi: 10.1586/17476348.2016.1161508.
  - Ignatova G.L., Belevskiy A.S. Modern techniques for inhalation drug delivery in the treatment of bronchial obstructive diseases. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2018;(2):21-28. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma\\_2\\_2018\\_21.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf).
  - 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! *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2014;(11):72-75. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436100/>
  - Eliseeva E.V., Nevzorova V.A., Maneeva E.S., Goncharova R.K. Medicine provision in case of diseases of the respiratory system: opportunities and solutions. *RMZH = RMJ*. 2018;10(1):28-35. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Lekarstvennoe\\_obespechenie\\_pri\\_zabolevaniyah\\_organov\\_dyhaniya\\_vozmoghnosti\\_iresheniya/#ixzz62Jx0KVtX](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lekarstvennoe_obespechenie_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya_vozmoghnosti_iresheniya/#ixzz62Jx0KVtX).
  - Belevskiy A.S., Zaitsev A.A. Pharmacoeconomic aspects of bronchial asthma therapy: real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(15):60-68. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-60-68.

### Информация об авторах:

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; SPIN-kod: 5918-5465; Author ID: 195 447; e-mail: lordara@inbox.ru

**Визель Ирина Юрьевна**, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: tatpulmo@mail.ru

### Information about the authors:

**Aleksandr A. Vizel**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Phthisiopulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; SPIN-kod: 5918-5465; Author ID: 195 447; e-mail: lordara@inbox.ru

**Irina Yu. Vizel**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RANH, Associate Professor of Chair for Phthisiopulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «Central Research Institute of Tuberculosis»; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; e-mail: tatpulmo@mail.ru

## Современные возможности небулайзерной терапии

**А.А. Зайцев**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**М.А. Харитонов**<sup>2</sup>, e-mail: Micjul11@yandex.ru

**В.А. Чернецов**<sup>1</sup>, e-mail: chernetsov.1968@mail.ru

**Е.В. Крюков**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8396-1936, e-mail: evgeniy.md@mail.ru

<sup>1</sup> Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105229, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

### Резюме

В данной публикации рассматриваются основные аспекты применения небулайзерной терапии при заболеваниях органов дыхания. Основным принцип работы всех типов небулайзеров основан на генерации аэрозоля, включающего частицы, содержащие лекарственное вещество. В настоящее время различают три типа небулайзеров: струйный, или компрессорный (использующий энергию струи газа), ультразвуковой (использующий энергию колебаний пьезоэлемента) и мембранный (меш-небулайзеры). Струйные небулайзеры наиболее распространены, т. к. отличаются приемлемой стоимостью, просты в использовании, однако при применении этого типа небулайзеров отмечаются достаточно большие потери препарата (более 50%), они достаточно шумные за счет работы компрессора. В числе преимуществ ультразвуковых небулайзеров – практически бесшумная работа, быстрая продукция аэрозоля и меньшее время ингаляции по сравнению с компрессорными приборами, небольшие размеры и вес, возможность работы от батарей. Однако одним из наиболее важных недостатков ультразвуковых небулайзеров является ограниченный спектр используемых для ингаляции препаратов, что существенно ограничивает их применение в пульмонологической практике. В частности, они не подходят для ингаляции суспензий (глюкокортикостероиды) из-за невозможности гомогенного распыления, кроме того, часть молекул ГКС разрушается под действием ультразвука. В последние годы наибольшие перспективы связаны с использованием небулайзеров нового поколения, созданных по так называемой меш-технологии (Vibrating Mesh Technology). Мембранные небулайзеры обладают целым рядом преимуществ по сравнению с компрессорными и ультразвуковыми устройствами. Среди них малый остаточный объем, бесшумная работа, высокая мобильность вследствие небольшого размера, веса и возможности работы от батареек.

**Ключевые слова:** небулайзеры, меш-небулайзеры, терапия, болезни органов дыхания, лекарственные средства

**Для цитирования:** Зайцев А.А., Харитонов М.А., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Современные возможности небулайзерной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(15):106-111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-106-111.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Current possibilities for nebulizer therapy

**Andrey A. Zaytsev**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru,

**Mikhail A. Kharitonov**<sup>2</sup>, e-mail: Micjul11@yandex.ru

**Vladimir A. Chernetsov**<sup>1</sup>, e-mail: chernetsov.1968@mail.ru

**Evgeniy V. Kryukov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8396-1936, e-mail: evgeniy.md@mail.ru

<sup>1</sup> Main Military Clinical Hospital Named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Pl., Moscow, 105229, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia

### Abstract

This article discusses the main aspects of the nebulizer therapy used to treat respiratory diseases. The basic principle of operation of all types of nebulizers is based on the generation of aerosol containing particles comprising an active substance. Currently, there are three types of nebulizers: jet, or compressor (which uses the energy of a gas jet), ultrasonic (which uses oscillation energy of the piezoelectric element) and membrane (Mesh nebulizers). The jet nebulizers are the most common, because they have affordable cost, are easy to use, however, using this type of nebulizers is accompanied by quite large losses of the drug (more than 50%), and they are quite noisy due to the compressor. Among the advantages of ultrasonic nebulizers are virtually silent operation, fast aerosol production and shorter inhalation times compared to compressor devices, small size and weight, and operation from the batteries. However, one of the most important disadvantages of ultrasonic nebulizers is the limited range of drugs that can be used for inhalation, which significantly limits their use in pulmonological practice. In particular, they are not suitable for inhalation of suspensions (glucocorticosteroids) due to the impossibility of homogeneous nebulization, in addition, part of the GCS molecules are destroyed by ultrasound. In recent years, the greatest prospects have been associated with the use of a new generation of nebulizers created using the so-called Vibrating Mesh Technology. Membrane nebulizers have a number of advantages compared to the compressor and ultrasonic devices. Among them are a small residual volume, noiseless operation, high mobility due to the small size, weight and ability to operate using battery.

**Keywords:** nebulizers, mesh nebulizers, therapy, respiratory diseases, drugs

**For citation:** Zaytsev A.A., Kharitonov M.A., Chernetsov V.A., Kryukov E.V. Current possibilities for nebulizer therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):106-111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-106-111.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания являются наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями современного человека. Так, среди взрослого населения стран Европы распространенность бронхиальной астмы (БА) достигает 6–9%, в США – 11% [1, 2], в России, согласно расчетным данным, – 5,6–7,3%, что в абсолютных цифрах составляет около 7 млн человек [2]. Но даже эти цифры выглядят не столь впечатляющими по сравнению с заболеваемостью хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), достигающей от 8 до 19% в различных странах мира, что в совокупности превышает 600 млн человек [3, 4]. В России, по мнению исследователей, до 15,3% населения (более 20 млн человек) страдает ХОБЛ [5].

Если мы посмотрим на вектор развития современной пульмонологии, то станет очевидным, что это два основных направления: во-первых, создание новых лекарственных препаратов, а во-вторых, разработка и совершенствование способов ингаляционной доставки лекарственных средств. В данном контексте стоит упомянуть, что эффективность терапии многих, в первую очередь бронхообструктивных, заболеваний органов дыхания напрямую зависит от способа доставки лекарственного средства. И при наличии различных лекарственных форм практикующий врач при ведении пациента с бронхообструктивным процессом (ХОБЛ, БА) всегда сделает выбор в пользу ингаляционного способа доставки [6–8]. Именно такой метод, позволяющий доставить лекарственный препарат непосредственно в дыхательные пути больного человека, приводит к быстрому бронхолитическому эффекту. Кроме того, использование ингаляционных препаратов сопровождается минимальным количеством нежелательных лекарственных реакций.

Существует несколько типов систем ингаляционной доставки лекарственных средств (ЛС): дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ, активируемые вдохом пациента, комбинация ДАИ со спейсерами, порошковые ингаляторы (ПИ) и небулайзеры.

К преимуществам небулайзеров относят легкую технику ингаляции (спокойное дыхание), не требующую координации системы «больной – ингалятор», отсутствие потребности в форсированном маневре, возможность использования при тяжелых и, тем более, неотложных состояниях, у пожилых пациентов и детей, у больных с двигательными расстройствами и нарушениями сознания [6, 7].

В данной работе рассматриваются основные аспекты применения небулайзеров в терапии бронхообструктивных заболеваний и современные возможности, связанные с появлением новых портативных моделей небулайзеров, существенно расширяющих возможности фармакотерапии болезней органов дыхания в амбулаторной практике.

## ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБУЛАЙЗЕРОВ

Термин «небулайзер» (от латинского *nebula* – туман, облачко) впервые был применен в 1874 г. для названия

устройства, «превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей». Естественно, современные приборы отличаются от своих исторических предшественников по своей конструкции и техническим характеристикам, но принцип действия остался неизменным – превращение жидкого лекарственного препарата в лечебный аэрозоль с определенными свойствами, т. е. аппарат генерирует аэрозоль, включающий частицы, содержащие лекарственное вещество [Сноска Hickey A. (ed). *Inhalation Aerosols: physical and biological basis for therapy*. New York. 1996: 273-312.]. Важным параметром любого средства ингаляционной доставки ЛС является создание определенного размера частиц, способных проникать в дыхательные пути человека [6–9]. Распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях в зависимости от их размера следующее: 5–10 мкм – осаждение в ротоглотке, гортани и трахее; 2–5 мкм – осаждение в нижних дыхательных путях; 0,5–2 мкм – осаждение в альвеолах; менее 0,5 мкм – не осаждаются в легких. Таким образом, для небулайзерной терапии важны следующие понятия: респирабельные частицы – частицы с диаметром <5 мкм и респирабельная фракция – доля респирабельных частиц в аэрозоле, выраженная в процентах. В настоящее время основным требованием ко всем небулайзерам является необходимость создания не менее 50% частиц аэрозоля размера менее 5 мкм [10, 11].

## КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ НЕБУЛАЙЗЕРОВ

Различают три типа небулайзеров: **струйный**, или компрессорный (использующий энергию струи газа), **ультразвуковой** (использующий энергию колебаний пьезоэлемента) и **мембранный** (меш-небулайзеры) [6, 7].

Принцип работы **струйного** небулайзера следующий – воздух проходит в камеру небулайзера через узкое отверстие, на выходе из этого отверстия давление падает, скорость воздуха значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости через узкие каналы из резервуара камеры небулайзера. При встрече жидкости с воздушным потоком, под действием газовой струи она разбивается на мелкие частицы, размеры которых варьируют от 15 до 500 мкм («первичный» аэрозоль). В дальнейшем эти частицы сталкиваются с «заслонкой», в результате чего образуется аэрозоль, содержащий мелкие частицы размером от 0,5 до 10 мкм, который далее ингалируется больным. Нереспирабельная доля частиц «первичного» аэрозоля (около 99,5%) осажается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля.

Кроме того, выделяют три принципиальные конструкции струйных небулайзеров [6–8]: конвекционные, активируемые вдохом (небулайзеры Вентури) и синхронизированные с дыханием. Конвекционные небулайзеры продуцируют аэрозоль с постоянной скоростью. Поэтому лекарственное вещество попадает в дыхательные пути

только во время вдоха, а во время выдоха поступает в окружающую среду. Соответственно, при применении этого типа небулайзеров отмечаются достаточно большие потери препарата (более 50%), требуется достаточно длительное время ингаляции, и они достаточно шумные за счет работы компрессора. Кроме того, стоит помнить об экспозиции ЛС у окружающих, медицинского персонала, что требует проведения ингаляции в отдельном помещении (ингалятории). К другим недостаткам струйных небулайзеров относят большой остаточный объем препарата<sup>1</sup>. Однако конвекционные небулайзеры благодаря своей надежности, простоте в обслуживании и невысокой стоимости завоевали заслуженную популярность. Они широко используются как в лечебных учреждениях, так и в амбулаторной практике. Кроме того, эти небулайзеры могут применяться в лечении больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, т. к. легко подсоединяются к дыхательному контуру.

С целью повышения эффективности струйных небулайзеров разрабатывались системы, усиливающие поток газа на вдохе, – активируемые вдохом небулайзеры. В данном типе компрессорных приборов также постоянно продуцируется аэрозоль, однако его высвобождение усиливается во время вдоха и ослабляется во время выдоха. Этот эффект становится возможным благодаря наличию дополнительного специального клапана в области образования аэрозоля. При вдохе общий поток увеличивается до 30–100 л/мин, что ведет к увеличению доли частиц с аэродинамическим размером менее 5 мкм, на выдохе клапан закрывается, и производство аэрозоля уменьшается, что позволяет уменьшить потери препарата до 30%. Данный тип небулайзеров является наиболее востребованным в случае длительного лечения с использованием дорогостоящих препаратов (например, в терапии больных муковисцидозом) [12]. К недостаткам подобного рода небулайзеров относят зависимость от инспираторного потока пациента, медленную скорость продукции аэрозоля при использовании вязких растворов и относительно более высокую стоимость по сравнению с таковыми конвекционных устройств. Синхронизированные с дыханием небулайзеры (дозиметрические небулайзеры) производят аэрозоль только во время вдоха. Это достигается путем введения в прибор специальных датчиков (давления или потока), что приводит к снижению потери препарата во время выдоха. Считается, что при использовании дозиметрических небулайзеров 100% лекарственного вещества попадает в дыхательные пути. Однако на практике какая-то часть препарата все же теряется, т. к. не весь препарат депонируется в легких во время вдоха. Данные небулайзеры наиболее подходят для ингаляции дорогостоящих препаратов, например, сурфактанта. Объективным недостатком данного типа небулайзеров является их высокая стоимость.

<sup>1</sup> Препарат нельзя полностью небулайзировать, и его небольшая часть остается в камере. Остаточный объем зависит от конструкции небулайзера и обычно находится в пределах от 0,5 до 1,5 мл. Остаточный объем не зависит от объема наполнения, однако на основе величины остаточного объема даются рекомендации о количестве раствора, добавляемого в камеру небулайзера. Остаточный объем для струйных небулайзеров – менее 1 мл. В мембранных небулайзерах остаточный объем значительно меньше – до 0,3 мл [13].

В **ультразвуковых** небулайзерах продукция аэрозоля происходит за счет высокочастотного колебания пьезоэлектрического кристалла. Сигнал высокой частоты деформирует кристалл, и вибрация от него передается жидкости, на поверхности которой формируются микрогейзеры, и происходит высвобождение аэрозоля [6–8, 14]. Как и в струйном небулайзере, частицы аэрозоля сталкиваются с заслонкой, более крупные оседают на перегородке и возвращаются обратно в раствор, а более мелкие – ингалируются. В числе преимуществ ультразвуковых небулайзеров – практически бесшумная работа, быстрая продукция аэрозоля и меньшее время ингаляции по сравнению с компрессорными приборами, небольшие размеры и вес, возможность работы от батарей. Однако одним из наиболее важных недостатков ультразвуковых небулайзеров является ограниченный спектр используемых для ингаляции препаратов, что существенно ограничивает их применение в пульмонологической практике. Они не подходят для ингаляции суспензий (глюкокортикостероиды – ГКС) из-за невозможности гомогенного распыления, помимо этого, часть молекул ГКС разрушается под действием ультразвука [15]. Нагревание пьезокристалла сопровождается нагревом раствора и может вести к разрушению антибактериальных и пептидных препаратов.

В последние годы наибольшие перспективы связаны с использованием небулайзеров нового поколения, созданных по так называемой меш-технологии (Vibrating Mesh Technology), – **мембранных** (электронно-сетчатых). Для генерации аэрозоля в них используется вибрирующая мембрана или пластинка с большим количеством микроскопических отверстий (сито), через которую пропускается раствор лекарственного препарата [16]. В данном случае не требуется заслонка, создающая «респираторный» аэрозоль. Частицы газа, проходя через мембрану-сито, не подвергаются обратной рециркуляции и направляются в дыхательные пути. В различных мембранных небулайзерах реализованы два пути генерации аэрозоля: «активная» и «пассивная» вибрация мембраны [6, 7, 16, 17]. В первом случае происходит непосредственная вибрация мембраны от пьезоэлектрического кристалла с засасыванием и прохождением раствора через микроотверстия и образованием аэрозольного облака. В приборах, использующих «пассивную» мембрану, колебания от пьезоэлектрического кристалла передаются при помощи «рожка», в результате раствор проталкивается через «сито», и формируется респираторный аэрозоль.

Мембранные небулайзеры обладают целым рядом преимуществ по сравнению с компрессорными и ультразвуковыми устройствами. Среди них малый остаточный объем (до 0,3 мл), бесшумная работа, высокая мобильность вследствие небольшого размера, веса и возможности работы от батареек [6, 7]. За счет того, что энергия колебаний пьезокристалла направлена не на раствор, а на вибрирующий элемент, не происходит согревания и разрушения структуры ЛС, т. е., в отличие от ультразвуково-

вых небулайзеров, они подходят для небулизации суспензий (будесонид) и растворов антибиотиков, пептидов (дорназа альфа) [18].

В числе возможных недостатков данных приборов можно отметить необходимость правильной обработки после ингаляции, т. к. существует возможность засорения микроотверстий, особенно при использовании суспензий. Как уже указывалось, данные небулайзеры являются компактными, могут работать от батарей и вследствие этого имеют значительные перспективы для расширения возможностей небулайзерной терапии в различных клинических ситуациях. Одним из наиболее привлекательных меш-небулайзеров является Nebzmart компании «Гленмарк», относительно недавно зарегистрированный в России. В числе преимуществ данного небулайзера его технические характеристики: высокая скорость распыления – более 0,25 мл/мин, создание высокой респираторной фракции – 77% частиц 3–5 мкм, малый остаточный объем – 0,1 мл. Также стоит упомянуть портативность, компактность, что позволяет носить его даже в кармане [20]. Масса небулайзера – 74 г. Прибор работает практически бесшумно, что позволяет активно его использовать в т. ч. в педиатрической практике. Ингаляция может проводиться при любом положении тела больного.

### «ПРАВИЛА» НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Основными показаниями к использованию небулайзерной терапии являются [6, 7, 10]: необходимость применения больших доз бронходилататоров; использование препаратов, которые могут быть доставлены в дыхательные пути только через небулайзер (антибиотики, дорназа альфа); неумение или невозможность пациента пользоваться другими ингаляционными устройствами, а также наличие острых ситуаций (тяжелое обострение БА, ХОБЛ), когда сложно добиться кооперации с больным.

Абсолютными показаниями для небулайзерной терапии являются: инспираторный поток больного менее 30 л/мин; снижение инспираторной жизненной емкости менее 10,5 мл/кг веса (например, <730 мл у больного массой 70 кг); неспособность задержки дыхания более 4 с, больные с двигательными расстройствами, нарушением уровня сознания, нуждающиеся в ингаляционной терапии. Относительные показания: необходимость использования высоких доз ЛС; предпочтения больного и необходимость повышения комплаентности (приверженность пациента проводимой терапии [20]).

В данном контексте стоит отметить, что использование небулайзера при лечении обострений ХОБЛ, БА является более удобным с точки зрения врача [21]. Так, эффективность терапии при использовании дозированного ингалятора со спейсером и небулайзера в целом сравнима, однако, используя небулайзер, врач полностью уверен в технике ингаляции, в дозах препарата, получаемого пациентом, что при амбулаторном ведении больного является наиболее важным.

Лекарственные средства, которые используются для небулайзерной терапии: *бронходилататоры* –  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол), антихолинергические средства (ипратропия бромид) и комбинированные препараты (ипратропия бромид + фенотерол и ипратропия бромид + сальбутамол); *глюкокортикостероиды* – будесонид и беклометазон; *кромоны* – кромоглициевая кислота; *мукоактивные препараты* – N-ацетилцистеин, амброксол, дорназа альфа, химотрипсин; *антимикробные препараты* и *противогрибковые средства* – колистиметат натрия, тобрамицин, изониазид; амфотерицин В.

Не применяются для ингаляций через небулайзер растворы, содержащие эфирные масла, отвары, настойки трав [22], а также препараты, не имеющие зарегистрированной лекарственной формы для небулайзерного применения.

Основные правила использования небулайзеров [7]: 1) во время ингаляции больной должен находиться в положении сидя, не разговаривать и держать небулайзер вертикально; 2) использовать в качестве растворителя только стерильный физиологический раствор, для заправки ингаляционного раствора – стерильные иглы и шприцы; 3) рекомендуется использовать объем наполнения небулайзера 2–4 мл; поток «рабочего» газа 6–8 л/мин (при использовании компрессоров данный параметр уже задан); 4) во время ингаляции стараться дышать глубоко, медленно, через рот (особенно важно при использовании маски), стараться задерживать дыхание на 1–2 с перед каждым выдохом (это часто неосуществимо у тяжелых больных, им рекомендуют дышать спокойно); 5) продолжать ингаляцию, пока в камере небулайзера остается жидкость (обычно около 5–10 мин), в конце ингаляции слегка поколачивать небулайзер для более полного использования лекарственного препарата; 6) после ингаляции стероидных препаратов и антибиотиков необходимо тщательно полоскать рот; 7) после ингаляции промывать небулайзер чистой водой, высушивать, используя салфетки и фен. 

Поступила / Received 26.09.2019  
Отрецензирована / Review 10.10.2019  
Принята в печать / Accepted 17.10.2019

### Список литературы

1. Global Initiative for Asthma 2019 (GINA). Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. с соавт. *Бронхиальная астма. Клинические рекомендации*; 2019. Режим доступа: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf).
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., Menezes A.M., Sullivan S.D., Lee T.A., Weiss K.B., Jensen R.L., Marks G.B., Gulsvik A., Nizankowska-Mogilnicka E.; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
4. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., Muñoz A., Lopez M.V., Valdivia G., Montes de Oca M., Talamo C., Hallal P.C., Victora C.G.; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary

- disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-1881. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67632-5.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:963-974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
  - Авдеев С.Н. Современные возможности небулайзерной терапии: принципы работы и новые технические решения. *PMЖ*. 2013;(19):945-952. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20261261>.
  - Зайцев А.А., Харитонов М.А. Современные методы ингаляционной терапии при болезнях органов дыхания. *Военно-медицинский журнал*. 2015;(6):20-24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26341582>.
  - Куценко М.А., Чучалин А.Г. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике. *PMЖ*. 2013;(29):1440-1445. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21091048>.
  - Bates D.V., Fish B.R., Hatch T.F., Mercer T.T., Morrow P.E. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Task group on lung dynamics. *Health Phys*. 1966;12(2):173-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5916786>.
  - Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R., Bauer T.T., Carone M., Dautzenberg B., Diot P., Heslop K., Lannefors L.; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Nebulizer Guidelines: Technical Aspects. *Eur Respir J*. 2001;18(1):228-42. doi: 10.1183/09031936.01.00220001.
  - Dennis J. A review of issues relating to nebulizer standards. *J Aerosol Med*. 1998;11(Suppl 1):73-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10180736>.
  - Devadason S., Everald M., Linto J., Le Souef P. Comparison of drug delivery from conventional versus «Venturi» nebulizers. *European Respiratory Journal*. 1997;10(11):2479-2483. doi: 10.1183/09031936.97.10112479.
  - Kendrick A., Smith E., Denyer J. Nebulisers—fill volume, residual volume and matching of nebuliser to compressor. *Respir Med*. 1995;89(3):157-159. doi: 10.1016/0954-6111(95)90241-4.
  - Swarbrick J., Boylan J. Ultrasonic nebulisers. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker; 1997:339–351. Available at: <https://gmpua.com/Process/EncyclopediaPT.pdf>.
  - Nikander K., Turpeinen M., Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J Aerosol Med*. 1999;12(2):47-53. doi: 10.1089/jam.1999.12.47.
  - Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care*. 2002;47(12):1406-1416; discussion 1416-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467499>.
  - Vecellio L. The mesh nebulizer: a recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe*. 2006;2(3):253–260. Available at: <https://breathe.ersjournals.com/content/breathe/2/3/252.full.pdf>.
  - Johnson J.C., Waldrep J.C., Guo J., Dhand R. Aerosol delivery of recombinant human DNase I: in vitro comparison of a vibrating mesh nebulizer with a jet nebulizer. *Respir Care*. 2008;53:1703–1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19025706>.
  - Фесенко О.В. Возможности современных меш-небулайзеров. *Consilium medicum*. 2018;20(11):52-54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36733385>.
  - Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008;10(1):50-59. Режим доступа: [http://www.antibiotic.ru/cmhc/pdf/10\\_1\\_015.pdf](http://www.antibiotic.ru/cmhc/pdf/10_1_015.pdf).
  - Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009;(10):45-49. <https://www.lvrach.ru/2009/10/10866825/>.
  - Колосова Н.Г. Эффективность небулайзерной терапии у детей. *PMЖ*. 2015;(18):1086-1090. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25280832>.

## References

- Global Initiative for Asthma 2019 (GINA). Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. *Bronchial asthma. Clinical guidelines*; 2019. (In Russ.) Available at: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf).
- Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., Menezes A.M., Sullivan S.D., Lee T.A., Weiss K.B., Jensen R.L., Marks G.B., Gulsvik A., Nizankowska-Mogilnicka E.; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-750. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
- Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., Muñio A., Lopez M.V., Valdivia G., Montes de Oca M., Talamo C., Hallal P.C., Victora C.G.; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-1881. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67632-5.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:963-974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
- Avdeev S.N. Current possibilities for nebulizer therapy: operational principles and new technical solutions. *RMZH = RMI*. 2013;(19):945-952. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20261261>.
- Zaitsev A.A., Kharitonov M.A. Modern methods of inhalation therapy of respiratory diseases. *Военно-медицинский журнал = Military Medical Journal*. 2015;(6):20-24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26341582>.
- Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Nebulizers and inhalation therapy in pulmonological practice. *RMZH = RMI*. 2013;(29):1440-1445. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21091048>.
- Bates D.V., Fish B.R., Hatch T.F., Mercer T.T., Morrow P.E. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Task group on lung dynamics. *Health Phys*. 1966;12(2):173-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5916786>.
- Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, Diot P, Heslop K, Lannefors L; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Nebulizer Guidelines: Technical Aspects. *Eur Respir J*. 2001;18(1):228-42. doi: 10.1183/09031936.01.00220001.
- Dennis J. A review of issues relating to nebulizer standards. *J Aerosol Med*. 1998;11(Suppl 1):73-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10180736>.
- Devadason S., Everald M., Linto J., Le Souef P. Comparison of drug delivery from conventional versus «Venturi» nebulizers. *European Respiratory Journal*. 1997;10(11):2479-2483. doi: 10.1183/09031936.97.10112479.
- Kendrick A., Smith E., Denyer J. Nebulisers—fill volume, residual volume and matching of nebuliser to compressor. *Respir Med*. 1995;89(3):157-159. doi: 10.1016/0954-6111(95)90241-4.
- Swarbrick J., Boylan J. Ultrasonic nebulisers. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker; 1997:339–351. Available at: <https://gmpua.com/Process/EncyclopediaPT.pdf>.
- Nikander K., Turpeinen M., Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J Aerosol Med*. 1999;12(2):47-53. doi: 10.1089/jam.1999.12.47.
- Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care*. 2002;47(12):1406-1416; discussion 1416-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467499>.
- Vecellio L. The mesh nebulizer: a recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe*. 2006;2(3):253–260. Available at: <https://breathe.ersjournals.com/content/breathe/2/3/252.full.pdf>.
- Johnson J.C., Waldrep J.C., Guo J., Dhand R. Aerosol delivery of recombinant human DNase I: in vitro comparison of a vibrating mesh nebulizer with a jet nebulizer. *Respir Care*. 2008;53:1703–1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19025706>.
- Fesenko O.V. Opportunities of modern mesh nebulizers use. *Consilium medicum*. 2018;20(11):52-54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36733385>.
- Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Patient Compliance with Antimicrobial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;10(1):50-59. (In Russ.) Available at: [http://www.antibiotic.ru/cmhc/pdf/10\\_1\\_015.pdf](http://www.antibiotic.ru/cmhc/pdf/10_1_015.pdf).
- Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Modern view on the pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2009;(10):45-49. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10866825/>.
- Kolosova N.G. Effectiveness of nebulizer therapy in children. *RMZH = RMI*. 2015;(18):1086-1090. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25280832>.

---

**Информация об авторах:**

**Зайцев Андрей Алексеевич**, д.м.н., профессор, главный пульмонолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105229, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; главный пульмонолог Министерства обороны РФ; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**Харитонов Михаил Анатольевич**, д.м.н., профессор кафедры терапии усовершенствования врачей №1, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: Micjul11@yandex.ru

**Чернецов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, заместитель начальника, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105229, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: chernetsov.1968@mail.ru

**Крюков Евгений Владимирович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, начальник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105229, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

**Information about the authors:**

**Andrey A. Zaytsev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Pulmonologist, Federal State Budgetary Institution «Main Military Clinical Hospital Named after Academician N.N. Burdenko» of the Ministry of Defence of the Russian Federation; 3, Gospitalnaya Pl., Moscow, 105229, Russia; Chief Pulmonologist of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**Mikhail A. Kharitonov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Therapy of Advanced Medical Education No. 1, Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6, Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia; e-mail: Micjul11@yandex.ru

**Vladimir A. Chernetsov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Head, Federal State Budget Institution «Main Military Clinical Hospital Named after Academician N.N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 3, Gospitalnaya Pl., Moscow, 105229, Russia; e-mail: chernetsov.1968@mail.ru

**Evgeniy V. Kryukov**, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head, Federal State Budget Institution «Main Military Clinical Hospital Named after Academician N.N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 3, Gospitalnaya Pl., Moscow, 105229, Russia; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

# Подходы к диагностике, лечению и профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких

По материалам конгресса «Человек и лекарство» и Саммита пульмонологов – 2019

**Ю.В. Евсютина**, ORCID: 0000-0003-0139-9773, e-mail: evsyutina.yulia@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петровригский пер., д. 10, стр. 3

## Резюме

Одной из главных тем, обсуждаемых в рамках XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» и Саммита пульмонологов – 2019, являлась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Хроническая обструктивная болезнь легких занимает лидирующую позицию в заболеваемости и смертности в мире. У многих пациентов ХОБЛ протекает с осложнениями, лечение которых представляет затруднения для клиницистов. В настоящее время разработан целый ряд эффективных мер профилактики обострений ХОБЛ, включая вакцинопрофилактику, отказ от курения, легочную реабилитацию. Больные ХОБЛ часто имеют сопутствующую патологию, что ассоциировано с неблагоприятным исходом, повышением частоты госпитализации и смерти.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры, вакцинация

## ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ является 3-й причиной смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 3 млн человек, что составляет 5% всех причин смерти. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьирует: от 0,20 на 100 000 человек в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии до 80 на 100 000 человек в Румынии [1, 2]. По данным эпидемиологического исследования GARD, выполненного в 12 регионах Российской Федерации с 2010 по 2011 г. (7164 участника, 42,8% мужчины, средний возраст 43 года), распространенность ХОБЛ составила 21,8% среди лиц с респираторными симптомами и 15,3% в общей популяции [3].

Согласно определению GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), обострения ХОБЛ – это острое ухудшение респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии [4]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью [4]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ сопровождается длительным ухудшением показателей функции дыхания и газообмена, более быстрым прогрессированием заболевания, выраженным снижением качества жизни и ассоциировано с существенными экономическими расходами на лечение [5]. Помимо этого, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [6]. Важно отметить, что тяжелое обострение заболевания, сопровождающееся острой дыхательной недостаточностью, является основной причиной смерти больных ХОБЛ.

Причины обострения ХОБЛ можно разделить на 2 большие группы: инфекционные и неинфекционные. В качестве инфекционных причин выступают вирусы (Rhinovirus, Influenza, Parainfluenza, Coronavirus) и бактерии (Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,

Streptococcus pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Pseudomonas aeruginosae). При тяжелых обострениях ХОБЛ могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и Pseudomonas aeruginosa. В качестве неинфекционных причин выделяют irritants и поллютанты (NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, озон). При этом примерно в трети случаев не удается установить причину обострения заболевания.

Инфекционные и неинфекционные триггеры запускают каскад реакций, включающий системное воспаление, бронхоконстрикцию, отек слизистой оболочки дыхательных путей, что приводит к ограничению воздушного потока, динамической гиперинфляции легких (увеличение конечно-экспираторного объема легких выше предсказанных значений) и, как следствие, появлению симптомов обострения.

## ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Рациональным подходам к терапии обострений ХОБЛ было посвящено несколько симпозиумов на конгрессе «Человек и лекарство». Терапевтические подходы к ведению больных с обострением ХОБЛ зависят от тяжести симптомов и данных лабораторных и инструментальных исследований [7]. Так, при усилении одышки, кашля, мокроты, частоты дыхания (ЧД) <24, одышке <4 по 10-балльной шкале, отсутствии изменений лабораторных показателей показана амбулаторная терапия. При усилении одышки, кашля, мокроты и/или появлении новых клинических симптомов (одышка в покое, нестабильная гемодинамика, ухудшение психического состояния, цианоз, периферические отеки, признаки утомления дыхательных мышц), ЧД ≥24, одышке < 4 по 10-балльной шкале, изменениях в анализах крови (лейкоциты >9 тыс., С-реактивный белок >10 мг/л), падении SaO<sub>2</sub><90% (или ≥4% от исходной) показана госпитализация.

Если у пациента присутствуют вышеперечисленные симптомы и признаки + повышение  $\text{PaCO}_2$  по данным анализа газового состава крови, показана терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Всем больным с обострением ХОБЛ рекомендуется назначение ингаляционных бронходилататоров – короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (сальбутамол, фенотерол) или короткодействующих антихолинергиков (ипратропия бромид). Результаты клинических исследований демонстрируют сравнимую эффективность  $\beta_2$ -агонистов и ипратропия бромида при обострении ХОБЛ. Преимуществом  $\beta_2$ -агонистов считается более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов – высокая безопасность и хорошая переносимость [7].

По данным клинических исследований, посвященных ведению пациентов с обострениями ХОБЛ, которым потребовалась госпитализация, показано, что системные глюкокортикостероиды (ГКС) сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких ( $\text{ОФВ}_1$ ) и уменьшают гипоксемию ( $\text{PaO}_2$ ), а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения и длительность пребывания в стационаре. Пациенты с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови  $>2\%$  имеют наилучший ответ на системные ГКС. Обычный курс терапии преднизолона *per os* в дозе 30–40 мг/сут составляет 5–7 дней [7]. Терапия пероральным преднизолоном сравнима по эффективности с внутривенным введением препарата. Что касается монотерапии небулизированным будесонидом, то ее большим ограничением является стоимость, но она может представлять альтернативу пероральным ГКС у некоторых пациентов [4].

По данным систематического Кокрейновского обзора (13 исследований, 1620 пациентов) показано, что применение системных ГКС при остром обострении ХОБЛ приводит к достоверному уменьшению числа неудач терапии (относительный риск 0,48 (95% ДИ, 0,35–0,67)), повышению  $\text{ОФВ}_1$  (140 мл (95% ДИ, 90–200 мл)). При этом стероидная терапия не влияет на смертность (относительный риск 1,0 (95% ДИ, 0,60–1,66)), но повышает частоту нежелательных явлений (относительный риск 2,33 (95% ДИ, 1,59–3,43)) [8]. Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные, в частности небулизированные, ГКС.

Важным вопросом, который необходимо решить у пациентов с обострением ХОБЛ, – это назначение антибиотикотерапии. Результаты систематического обзора плацебо-контролируемых исследований демонстрируют, что антибиотики снижают риск краткосрочной смертности на 77%, неудачи терапии на 53% и гнойности мокроты – на 44% [9]. Бактерии являются причиной обострений в  $\leq 50\%$  случаев, поэтому важно распознать тех, кому показана этиотропная терапия. Клинические рекомендации говорят, что антибактериальную терапию целесообразно назначить при наличии как минимум двух из трех признаков: усиления одышки, увеличения объема, повышения степени гнойности мокроты. Продолжительность курса должна составлять 5–7 дней.

Помимо этого, антибиотикотерапия рекомендована пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [10]. При решении вопроса об антибактериальной терапии следует определить уровень С-реактивного белка; при повышении уровня С-реактивного белка  $\geq 10$  мг/л антибактериальная терапия показана [7, 10].

Антибиотикотерапия при обострениях легочных заболеваний стала предметом широкого обсуждения на конгрессе «Человек и лекарство». Выбор антибиотика должен основываться на данных о местной резистентности, степени тяжести ХОБЛ и наличии факторов риска. Обычно в качестве изначальной эмпирической терапии назначают амоксициллин/клавуланат, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины III поколения. Следует отметить, что у пациентов с частыми обострениями заболевания, тяжелой бронхообструкцией и при обострениях, требующих механической вентиляции легких, следует выполнять бактериологический посев мокроты и другого биологического материала для поиска грамотрицательных бактерий (к примеру, *Pseudomonas*) или резистентных патогенов, которые нечувствительны к вышеперечисленным препаратам [4].

## ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

По данным клинических рекомендаций, выпущенных под эгидой American College of Chest Physicians и Canadian Thoracic Society Guideline, а также рекомендаций GOLD, профилактика обострений ХОБЛ состоит из нескольких этапов.

Нефармакологическая терапия и вакцинация включают в себя сокращение вредных воздействий на рабочем месте и загрязнения среды, ежегодную вакцинацию против гриппа, вакцинацию против пневмококка, отказ от курения, легочную реабилитацию и обучение пациентов. Фармакологическая ингаляционная терапия включает в себя применение длительно действующих мускариновых антагонистов, длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов, ингаляционных ГКС. Фармакологическая оральная терапия базируется на использовании макролидов на протяжении длительного времени, системных ГКС на протяжении первых 30 дней после обострения, ингибиторов фосфодиэстеразы-4, теофиллина, мукоактивных препаратов (N-ацетилцистеин, карбоцистеин) [4, 11]. В качестве хирургического метода профилактики обострений рассматривают редукцию объема легких. Заметим, что системные ГКС вызывают ряд серьезных нежелательных явлений, одним из которых является стероидная миопатия (проявляется мышечной слабостью, снижением физической активности и дыхательной недостаточности у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ).

Вакцинопрофилактика, в том числе у больных ХОБЛ, стала одной из важнейших тем, обсуждаемых в рамках конгресса «Человек и лекарство». В клинических рекомендациях подчеркнута важная роль вакцинации. Вакцинация против гриппа снижает частоту серьезных

заболеваний и смертности у пациентов с ХОБЛ [11]. Наглядно показано, что вакцинация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной снижает частоту развития внебольничной пневмонии у пациентов с ХОБЛ <65 лет при ОФВ<sub>1</sub> <40% и при наличии сопутствующих заболеваний [12]. Что касается индивидуумов 65 лет и старше, то в общей популяции показано, что вакцинация с помощью 13-валентной пневмококковой вакцины эффективна в снижении частоты бактериемии и инвазивных пневмококковых инфекций [13]. Также показано, что вакцинация против гриппа лиц старше 65 лет снижает риск пневмонии, госпитализации и смерти на 50–68% [11].

В Федеральных клинических рекомендациях подчеркивается важная роль реабилитации у больных ХОБЛ [7]. Курсы легочной реабилитации рекомендуются больным ХОБЛ с постоянной одышкой, несмотря на использование бронходилататоров, а также физически неактивным больным с частыми обострениями или непереносимостью физической нагрузки. Программа легочной реабилитации является многокомпонентной и включает обучение (к примеру, обучение техники ингаляций и основам самоконтроля), нутритивную и психологическую поддержку, физические тренировки. Продолжительность программы может составлять от 4 до 10 недель [7, 14].

### СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Обращает на себя внимание, что пациенты с ХОБЛ часто имеют сопутствующие заболевания, которые оказывают непосредственное влияние на течение ХОБЛ. Так, остеопороз, депрессия и тревожные расстройства ассоциированы с худшим качеством жизни и прогнозом, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) ассоциировано с увеличением риска обострений ХОБЛ и снижением качества жизни. Важно понимать, что коморбидные состояния могут иметь симптомы, сходные с ХОБЛ, например сердечная недостаточность и рак легкого (одышка) или депрессия (усталость и снижение физической активности), что затрудняет их своевременное выявление и лечение.

В ряде исследований продемонстрирована тесная взаимосвязь между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Так, метаанализ обсервационных исследований показал, что у пациентов с ХОБЛ в 2 раза выше частота развития любого ССЗ, чем у пациентов, не имеющих ХОБЛ (отношение шансов 2,46), отношение шансов варьировало от 2 до 5 для ишемической болезни сердца (ИБС), аритмий, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [15]. ИБС, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, артериальная гипертензия и аритмии являются самыми часто встречающимися ССЗ при ХОБЛ. Предполагают, что ИБС встречается с частотой от <20 до >60% в зависимости от характеристик изучаемой популяции [15, 16]. Распространенность сердечной недостаточности среди больных ХОБЛ составляет

10–30%, аритмий (чаще всего фибрилляция предсердий) – от 10 до 15%, заболеваний периферических артерий – примерно 9% [15–17]. При этом риск развития острых сердечно-сосудистых событий особенно высок в период обострения ХОБЛ. ССЗ и ХОБЛ связывают общие факторы риска, а именно: курение, пожилой возраст, гиподинамия, поллютанты.

Еще одной частой проблемой, с которой сталкиваются пациенты с ХОБЛ, является остеопороз. Это заболеванием встречается у <50% больных ХОБЛ, при этом распространенность выше у больных с выраженной обструкцией дыхательных путей. Переломы бедренной кости и компрессионные переломы позвоночника являются главным последствием остеопороза, частота их развития также выше в популяции пациентов с ХОБЛ [18]. Трудным вопросом в лечении ХОБЛ с сопутствующим остеопорозом является назначение ГКС. Согласно клиническим рекомендациям, лечить ХОБЛ при наличии остеопороза стоит так же, как и при отсутствии остеопороза. Результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии связи между ингаляционными ГКС и переломами, однако эти исследования не всегда принимали во внимание тяжесть ХОБЛ, наличие осложнений и проводимую терапию. С другой стороны, системные ГКС статистически значимо повышают риск остеопороза, и повторных курсов во время обострений ХОБЛ следует по возможности избегать [4].

Депрессия встречается у 42% пациентов с ХОБЛ, при этом частота возрастает до 60% у лиц, которые нуждаются в дополнительной кислородной терапии. Нередко ХОБЛ сопутствуют тревожные расстройства (10–19%) [19]. По данным исследований отмечено, что депрессия и тревожность встречаются чаще у молодых пациентов с ХОБЛ, женщин, лиц с низким ОФВ<sub>1</sub>, курильщиков, лиц с указанием в анамнезе на ССЗ.

Еще одной важной проблемой пациентов с ХОБЛ являются когнитивные нарушения. Снижение когнитивной функции выявляют у 77% больных ХОБЛ с гипоксемией, и гораздо реже оно имеет место у пациентов без гипоксемии [20].

Существует доказанная связь между ХОБЛ и раком легкого. При этом риск развития рака легкого значительно выше у лиц с эмфиземой, чем у пациентов с ограничением воздушного потока, а при наличии двух состояний риск наиболее высок [21, 22]. Как и для ХОБЛ, наилучшим методом профилактики рака легкого служит отказ от курения.

Еще одной частой сопутствующей патологией является нормохромная нормоцитарная анемия [23]. Она встречается с частотой 10–30%.

Синдром обструктивного апноэ во сне диагностируют у 10–20% больных ХОБЛ, и некоторые эксперты называют их «синдром перекреста» (ассоциация 2 состояний у одного пациента). Пациенты с «синдромом перекреста» имеют худший прогноз по сравнению с ХОБЛ и синдромом апноэ во сне, взятыми в отдельности. Обращает на себя внимание, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и

апноэ во сне выше риск развития тяжелой гипоксемии, аритмий и легочной гипертензии [4].

Сахарный диабет встречается с частотой 10–12%, тогда как нарушение толерантности к глюкозе может достигать 20% у пациентов с ХОБЛ. А вот метаболический синдром диагностируют у более 30% больных ХОБЛ [24].

На конгрессе «Человек и лекарство» отдельно обсуждалось сочетание гастроэнтерологической и легочной патологии. Важной гастроэнтерологической проблемой для больных ХОБЛ является ГЭРБ, симптомы заболевания можно выявить у 60% пациентов [25]. Ингибиторы протонной помпы, которые наиболее эффективны в лечении ГЭРБ, по данным небольшого исследования продемонстрировали снижение риска обострений ХОБЛ, однако их

вклад в профилактику обострений остается противоречивым, а уровень доказательности недостаточен для их применения при ХОБЛ [26].

Таким образом, больные ХОБЛ часто имеют сопутствующую патологию, что ассоциировано с неблагоприятными исходами, повышением частоты госпитализации и смерти.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обострения ХОБЛ требуют своевременной диагностики и правильного подбора терапии. В настоящее время разработан целый ряд эффективных мер профилактики обострений ХОБЛ.



## Список литературы / References

1. ВОЗ. Хроническая обструктивная болезнь легких. <https://www.who.int/respiratory/copd/burden/ru/>.
2. Raheison C., Girodet P.O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):213–221.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD.* 2014;12:963–974.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2018.
5. Celli B.R., Barnes P.J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;29:1224–1238.
6. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология.* 2013;3:5–19.
7. Федеральные клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2018.
8. Walters J.A.E., Tan D.J., White C.J., et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;(9):CD001288.
9. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A., et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD004403.
10. Nouira S., Marghli S., Belghith M., et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;358(9298):2020–2025.
11. Criner G.J., Bourbeau J., Diekemper R.L., et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015;147(4):894–942.
12. Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD002733.
13. Walters J.A., Smith S., Poole P., et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD001390.
14. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:19–38.
15. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3:631–639.
16. Müllerova H., Agusti A., Erqou S., et al. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest.* 2013;144:1163–1178.
17. Houben-Wilke S., Jörres R.A., Bals R., et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and Systemic Consequences–Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:189–197.
18. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W., et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34:209–218.
19. Lacasse Y., Rousseau L., Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001;21:80–86.
20. Franssen F., Rochester C. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? *European Respiratory Review.* 2014;23:131–141.
21. Oelsner E.C., Carr J.J., Enright P.L., et al. Per cent emphysema is associated with respiratory and lung cancer mortality in the general population: a cohort study. *Thorax.* 2016;71(7):624–632.
22. Zulueta J.J., Wisnivesky J.P., Henschke C.I., et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest.* 2012;141(5):1216–1223.
23. Rutten E.P., Franssen F.M., Spruit M.A., et al. Anemia is associated with bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2013;10:286–292.
24. Cebron Lipovec N., Beijers R.J., van den Borst B., Doehner W., Lainscak M., Schols A.M. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD.* 2016;13(3):399–406.
25. Ingebrigtsen T.S., Marott J.L., Vestbo J., Nordestgaard B.G., Hallas J., Lange P. Gastroesophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2015;20(1):101–107.
26. Baumeler L., Papakonstantinou E., Milenkovic B., et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology.* 2016;21(5):883–890.