



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 17

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

PULMONOLOGY



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: Ирина Филиппова

Редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
Набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(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.
Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 октября 2020 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 пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям 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 Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются 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:



НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.03.2020
№4	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.05.2020
№5	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.05.2020
№6	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.05.2020
№7	Эндокринология Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2020
№9	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2020
№11	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.07.2020
№12	Дерматология Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2020
№14	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2020
№16	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	30.10.2020
№17	Пульмонология Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.10.2020
№18	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2020
№20	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2020



Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov

e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Irina Filippova

Editorial team: Lyudmila Golovina,

Ksenia Kirillova, Yulia Cherednichenko,

Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia

e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (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.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П15802

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 mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazine

Printing house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on October 30, 2020.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

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:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
№8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№9	Oncology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	

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*)

Гаращенко 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*)

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

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Мизерничий 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*)

Мишушкин 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*)

Русakov 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*)

Свиштушкин 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, 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*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Шляхто 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*)

Явелов 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. Avdeyev, 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 Vandennplas, 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. Vjalkova, 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. Gasilina, 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*)

O.V. Dolya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

O.V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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*)

I.M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhetskiy 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 (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St 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 (St 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 (St 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 (St 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 St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St 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, Belarus) (*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. Voino-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, Dr. of Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, 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

Новости. Открытия и события. 7

Актуальная проблема

Н.П. Княжеская, Э.Х. Анаев, А.А. Камелева, Е.В. Сафошкина, Н.Д. Кириченко
Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациенты, принимающие системные глюкокортикостероиды 9

Р.С. Фассахов
Респираторные вирусные инфекции и обострения бронхиальной астмы: новые возможности омализумаба 19

А.А. Зайцев
Острый бронхит: клинические рекомендации 27

О.А. Цветкова, О.О. Воронкова
Место препарата фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ 35

Н.В. Гордеева, И.В. Демко, Е.Е. Корчагин, И.А. Соловьева, А.Ю. Крапошина, М.Г. Мамаева, Е.А. Вербицкая
Использование телемедицины при лечении тяжелой внебольничной пневмонии в Красноярском крае 40

Ю.Г. Белоцерковская
Возможности клинического применения современных небулайзеров 50

Н.А. Кузубова, О.Н. Титова
Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент 57

COVID-19

А.М. Костинов, М.П. Костинов, К.В. Машилов
Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм 66

А.В. Аверьянов, Т.В. Клыпа, О.И. Балионис, М.В. Бычинин, А.В. Черняк, А.В. Троицкий, Е.В. Трифонова
Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа 75

В.В. Цветков, И.И. Токин, Д.А. Лиознов, Е.В. Венев, А.Н. Куликов
Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19 82

Туберкулез

В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, А.Д. Пахлавонина, А.В. Казаков, Е.А. Сокольская
Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение) 91

Интерстициальные болезни легких

Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, Д.Б. Скларова
Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом: патогенетические особенности и подходы к терапии 99

Рациональная фармакотерапия

С.Ю. Чикина
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – место в терапии респираторных заболеваний (обзор литературы) 109

Н.Б. Лазарева, К.И. Карноух
Фитопрепараты: современные возможности использования в терапии респираторных инфекций 114

Н.В. Орлова
Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение 124

Аллергология

О.В. Себекина, Е.В. Передкова, Н.М. Ненашева, Ю.В. Гребенникова
Аллергический ринит в период пандемии коронавирусной инфекции: сложности диагностики и особенности терапии 132

Content

News, discoveries and events 7

Actual problem

N.P. Kniajeskaia, E.Kh. Anaev, A.A. Kameleva, E.V. Safoshkina, N.D. Kirichenko
 Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids 9

R.S. Fassakhov
 Respiratory viral infections and asthma exacerbations: new opportunities of omalizumab 19

A.A. Zaitsev
 Acute bronchitis: clinical guidelines 27

O.A. Tsvetkova, O.O. Voronkova
 The value of the medicine fenoterol + ipratropium bromide in the treatment of exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease 35

N.V. Gordeeva, I.V. Demko, E.E. Korchagin, I.A. Soloveva, A.Yu. Kraposhina, M.G. Mamaeva, E.A. Verbitskaya
 Using of telemedicine in treatment of severe community-acquired pneumonia in Krasnoyarsk state 40

Y.G. Belotserkovskaya
 Possibilities of clinical application of modern nebulizers 50

N.A. Kuzubova, O.N. Titova
 T2-associated diseases: focus on the comorbid patient 57

COVID-19

A.M. Kostinov, M.P. Kostinov, C.V. Mashilov
 Antagonism between pneumococcal vaccines and COVID-19 66

A.V. Averyanov, T.V. Klypa, O.I. Balionis, M.V. Bychinin, A.V. Cherniak, A.V. Troitskiy, E.V. Trifonova
 Inhaled surfactant in patients with COVID-19 who took high-flow oxygen: the results of a retrospective analysis 75

V.V. Tsvetkov, I.I. Tokin, D.A. Lioznov, E.V. Venev, A.N. Kulikov
 Predicting the duration of inpatient treatment for COVID-19 patients 82

Tuberculosis

V.A. Aksenova, N.I. Klevno, A.D. Pakhlavonova, A.V. Kazakov, E.A. Sokolskaya
 Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation) 91

Interstitial lung disease

N.A. Kuzubova, O.N. Titova, D.B. Skliarova
 Interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis: pathogenetic features and approaches to therapy 99

Rational pharmacotherapy

S.Yu. Chikina
 A role of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for therapy of respiratory diseases (a review) 109

N.B. Lazareva, K.I. Karnoukh
 Herbal medicines: current use in the treatment of respiratory infections 114

N.V. Orlova
 Chronic cough: differential diagnosis and treatment 124

Allergology

O.V. Sebekina, E.V. Peredkova, N.M. Nenasheva, Yu.V. Grebennikova
 Allergic rhinitis during a coronavirus pandemic: difficulties of diagnosis and features of therapy 132

Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациенты, принимающие системные глюкокортикостероиды

Н.П. Княжеская¹, ORCID: 0000-0002-1562-6386, e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Э.Х. Анаев¹, ORCID: 0000-0003-3672-9242, e-mail: el_anaev@hotmail.com

А.А. Камелева², ORCID: 0000-0002-5895-2982

Е.В. Сафошкина³

Н.Д. Кириченко², ORCID: 0000-0002-6547-8553

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

² Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

³ Поликлиника №1; 127018, Россия, Москва, 2-й Вышеславцев переулок, д. 7

Резюме

Тяжелое течение бронхиальной астмы встречается у 5–20% больных бронхиальной астмой. Использование основных базисных препаратов в терапии тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) не всегда эффективно ввиду возможного неконтролируемого течения заболевания и сохранения признаков эозинофильного воспаления дыхательных путей. Поэтому выделение фенотипов/эндотипов важно для индивидуального подхода к лечению таких пациентов. Это позволяет добиться лучшего контроля над заболеванием и снизить риски развития обострений, ремоделирования дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов лечения, особенно системными глюкокортикостероидами. Применение биологической терапии в т. ч. может в значительной степени способствовать достижению хорошего контроля в лечении пациентов с неконтролируемой тяжелой астмой. В настоящее время в России зарегистрировано 5 иммунобиологических препаратов, относящихся к группе фенотип-обусловленных методов терапии ТБА: анти-IgE-терапия, анти-IL-4/13-терапия, анти-IL-5-терапия и анти-IL5Rα-терапия. В зависимости от анамнеза, клинических особенностей течения бронхиальной астмы, наличия гиперчувствительности к одному из круглогодичных аллергенов и значения лабораторных маркеров, врач-специалист определяет точный диагноз с указанием фенотипа заболевания (аллергическая БА, эозинофильная или неаллергическая БА) и решает вопрос о назначении соответствующего препарата для пациента с БА. Значительный интерес представляет препарат бенрализумаб (Фазенра), который является гуманизированным моноклональным антителом. Бенрализумаб имеет несколько иной принцип действия: он блокирует не собственно интерлейкин-5, а альфа-субъединицу рецептора к интерлейкину-5 (IL-5Rα), запускает активный апоптоз эозинофилов, снижая их уровень в мокроте и крови. Проведенные клинические исследования подтвердили эффективность препарата в значительном уменьшении количества обострений бронхиальной астмы и снижении дозы системных глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы, эндотипы, эозинофилы, интерлейкины, моноклональные антитела, таргетная терапия, анти-IL-5-Rα-терапия, бенрализумаб

Для цитирования: Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациенты, принимающие системные глюкокортикостероиды. *Медицинский совет.* 2020;(17):9–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-9-16.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids

Nadezhda P. Kniajeskaia¹✉, ORCID: 0000-0002-1562-6386, e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Eldar Kh. Anaev¹, ORCID: 0000-0003-3672-9242, e-mail: el_anaev@hotmail.com

Anastasia A. Kameleva², ORCID: 0000-0002-5895-2982

Elena V. Safoshkina³

Natalia D. Kirichenko, ORCID: 0000-0002-6547-8553

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev; 32, 11^{ya} Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077

³ Outpatient Clinic No. 1; 7, 2nd Vysheslavtsev Lane, Moscow, 127018, Russia

Abstract

A severe course of bronchial asthma develops in 5–20% of patients with bronchial asthma. The use of key disease-modifying agents for the treatment of severe bronchial asthma (SBA) is not always effective due to the possible uncontrolled

course of the disease and persistence of signs of eosinophilic airway inflammation. Therefore, the isolation of phenotypes/endotypes is important for an individual approach to the treatment of such patients. This method permits to get better control over the disease and reduces the risks of exacerbations, airway remodelling and unwanted adverse reactions to the therapy particularly with systemic glucocorticosteroids. The use of biological therapy among other drugs can greatly contribute to the achievement of good control over management of patients with uncontrolled severe asthma. There are currently 5 registered immunobiological drugs in Russia that belong to the group of SBA phenotype-based treatment modalities: anti-IgE therapy, anti-IL-4/13 therapy, anti-IL-5 therapy and anti-IL5R α therapy. Depending on the disease history, clinical features of bronchial asthma course, the presence of hypersensitivity to one of the year-round allergens and the levels of laboratory markers, the medical professional establishes the exact diagnosis indicating a disease phenotype (allergic BA, eosinophilic or non-allergic BA) and addresses an issue of an appropriate drug for a patient with BA. Benralizumab (Fazenra), a humanized monoclonal antibody, generates considerable interest. Benralizumab has a slightly different principle of action: it blocks not interleukin-5 itself, but the α subunit of the interleukin-5 receptor (IL-5R α), triggers active apoptosis of eosinophils, reducing their level in sputum and blood. The results of clinical studies showed the efficacy of the drug, which resulted in the significant reduction of bronchial asthma exacerbations and a dose of systemic glucocorticosteroids.

Keywords: bronchial asthma, phenotypes, endotypes, eosinophils, interleukins, monoclonal antibodies, targeted therapy, anti-IL-5-R α therapy, benralizumab

For citation: Kniakeskaia N.P., Anaev E.Kh., Kameleva A.A., Safoshkina E.V., Kirichenko N.D. Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):9–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-9-16.

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

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы достижение полного контроля над бронхиальной астмой (БА) становится основной целью терапии этого заболевания. Экспертами Американского торакального (ATS) и Европейского респираторного (ERS) обществ понятие контроля включает не только оценку симптомов заболевания и показатели спирометрии, но и снижение риска обострений, и появления нежелательных лекарственных реакций в ходе лечения^{1,2,3} [1]. В настоящее время бронхиальная астма входит в число основных причин инвалидности, расходов на медицинские услуги и предотвратимой смерти. Проведен полный спектр биомедицинских исследований данного заболевания, начиная с изучения распространенности симптомов БА в различных группах населения и заканчивая исследованиями влияния замещения одиночных пар оснований в генах у животных моделей аллергической сенсибилизации дыхательных путей. Благодаря этим исследованиям все более и более совершенствуется не только научное понимание БА, но возникают и развиваются новые подходы к лечению и диагностике, а, возможно, и к профилактике [2–4].

Согласно современным представлениям БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей и респираторными симптомами. Особенно важно подчеркнуть, что только с 2014 г. в определении БА введено понятие «гетерогенности», т. е. неоднородности механизмов,

лежащих в патогенезе, и клинических особенностей проявления этого заболевания. Хотя уже с 30-х гг. классификация БА включала понятие «эндогенной и экзогенной БА». С открытием IgE в классификацию введено определение аллергической и другой, неаллергической бронхиальной астмы⁴ [5]. В настоящее время уже привычными становятся термины-фенотипы и гетерогенность БА. Именно гетерогенность и проявляется различными фенотипами заболевания. Необходимость фенотипирования связана прежде всего с тем, что традиционный подход к фармакотерапии БА сводился лишь к подбору оптимальных дозировок противовоспалительных препаратов (ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или их комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА)) [6–10].

ПРОБЛЕМЫ КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Безусловно, внедрение современных клинических рекомендаций и назначение высокоэффективной базисной терапии привело к существенному улучшению течения бронхиальной астмы. Однако контроль заболевания даже с помощью самых современных препаратов и схем лечения у весьма значительной части пациентов с БА не удается достичь [11, 12]. В относительно недавнем европейском исследовании D. Price, M. Fletcher, T. van der Molen REALISE с участием 7243 пациентов было отмечено, что контроль БА также был не достигнут более чем у половины больных даже при доступности необходимых лекарственных средств [13]. Почему же не удается достичь этого заветного контроля? И вот здесь, в

¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2020. Available at: www.ginasthma.org.

² Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. Available at: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=2178>.

³ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2014. Available at: www.ginasthma.org.

⁴ Ibid.

анализе данных пациента, мы должны разграничить понятия тяжелой и трудной для лечения БА. Необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы прежде, чем будет рассмотрен диагноз тяжелой БА:

- Плохая техника ингаляции (до 80% больных).
- Низкая приверженность лечению (до 50% пациентов).
- Ошибочный диагноз БА.
- Наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА.
- Продолжающийся контакт с триггером (аллерген при подтвержденной сенсибилизации, профессиональный триггер).

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) – это астма, требующая терапии с применением высоких доз ИГКС/ДДБА, тиотропия, таргетной терапии (иммунобиологическими препаратами) и/или системных ГКС, для того чтобы сохранить контроль (5-я ступень), или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ERS/ATS, 2014)⁵ [14]. Поиск новых путей решения эффективной помощи пациентам с ТБА связан с изучением гетерогенной природы БА, что, в свою очередь, позволяет персонализировать лечение данного заболевания. В последние годы документально подтверждена клиническая и молекулярная гетерогенность БА, требующая особого подхода в каждом конкретном случае. Выделяют Т2- и не Т2-эндотипы БА. Изучение Т2-эндотипа (эозинофильного типа воспаления) позволило обнаружить роль определенных интерлейкинов (ИЛ), участвующих в этом воспалении. Т2-воспаление объединяет в себе факторы адаптивного (Th2) и врожденного (ILC2) иммунитета. Данные типы клеток продуцируют основные Т2-цитокины: ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Таким образом, существующие на сегодняшний день биологические препараты предназначены именно для популяции пациентов с Т2-опосредованным (эозинофильным) воспалением. Кроме того, учитывая гетерогенность клинической карты БА, выделяют несколько фенотипов заболевания [3, 15–17].

Аллергическая БА – чаще возникает в детском возрасте, ассоциирована в прошлом с семейным анамнезом аллергических заболеваний, таких как экзема, аллергический ринит, пищевая и лекарственная сенсибилизация. В мокроте, как правило, большое количество эозинофилов. Для этого фенотипа характерно наличие аллергенов и гиперпродукции специфических IgE. При этом фенотипе, как правило, отмечается хороший ответ на ИГКС. Аллергический фенотип характеризуется Т2-эндотипом.

Неаллергическая БА – часть взрослых, страдающих БА, не имеют связи с аллергическими заболеваниями. Клеточный профиль мокроты содержит нейтрофилы, эозинофилы или несколько типов воспалительных клеток (пангранулоцитарный). В этой группе пациентов следует различать Т2- и не Т2-эндотипы. Для Т2-эндотипа характерно эозинофильное воспаление.

Астма с поздним началом – часть взрослых, преимущественно женщины, заболевают в более зрелом

возрасте. Эти пациенты, как правило, не имеют связи с аллергией, им часто требуются более высокие дозы ИГКС, поскольку пациенты более рефрактерны к терапии ИГКС. Важно выявлять эндотип этой астмы для решения вопроса о возможности назначения биологической терапии.

Аспирин-чувствительная астма – приблизительно 5–10% всех взрослых астматиков, чаще встречается при неатопической астме, крайне редко встречается у детей и подростков. Для этой астмы характерно выраженное эозинофильное воспаление (Т2-эндотип).

Астма с фиксированным ограничением воздушного потока. Некоторые длительно болеющие пациенты развивают этот фенотип, который, как полагают, связан с выраженным ремоделированием дыхательных путей. Пациенты могут отличаться по эндотипу.

Поздняя астма с ожирением – некоторые пациенты с избыточной массой тела, страдающие БА, имеют более выраженные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление в дыхательных путях. Хотя и среди этих пациентов встречается Т2-эндотип.

Возможность достижения контроля БА очень часто осложняется не только течением самой БА, но и наличием ассоциированных с ней сопутствующих заболеваний: аллергическим ринитом, синуситами, дерматитом, которые сами по себе приносят большие страдания пациентам [18–20].

5-Я СТУПЕНЬ ТЕРАПИИ БА: СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Все пациенты с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, должны быть направлены к специалисту, занимающемуся экспертизой и лечением тяжелой БА для решения вопроса о назначении биологической (таргетной) терапии. Другим видом терапии, которая рекомендована на ступени 5, – применение невысоких доз системных глюкокортикостероидов (СГКС). Следует отметить, что постоянное применение системных ГКС-препаратов – наименее желательный вариант терапии БА в связи с высоким риском развития серьезных осложнений. Причем побочные эффекты такого лечения возникают достаточно быстро (1–2 года постоянного приема) и развивается стероидный диабет, васкулит, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, катаракта, а также остеопороз. В связи с этим врач должен сделать все возможное, чтобы больной БА либо вовсе не получал системные ГКС на постоянной основе, либо в крайнем случае принимал их в минимально необходимой дозе⁶ [21]. Также трудно понять, возможно ли системными глюкокортикостероидами достичь приемлемого контроля над БА. Польза сомнительна, а осложнения такого варианта лечения очевидны.

⁵ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2014. Available at: www.ginasthma.org

⁶ Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. Available at: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=2178>.

Назначение системных ГКС должно быть решением консилиума врачей⁷. Однако в реальной клинической практике это решение принимает врач, и часто не специалист-пульмонолог или аллерголог. Последние клинические рекомендации по лечению БА, безусловно, отдают предпочтение препаратам биологической терапии. Биологическая терапия рекомендована пациентам с эозинофильным типом (Т2) воспаления. Следует отметить, что наибольшее количество пациентов с тяжелой БА относятся именно к эозинофильному фенотипу заболевания. При этом обращаем внимание, что БА может иметь как атопический, так и неатопический генез.

Фенотипы, связанные с воспалением 2-го типа, могут не только отличаться, но и частично совпадать. По оценкам, перекрест эозинофильного и аллергического фенотипов БА, ассоциированных с тяжелой эозинофильной астмой, встречается у 25–55% пациентов с БА. Следовательно, большинство пациентов с ТБА имеют выраженное эозинофильное воспаление.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Сегодня в мире применяют моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие эозинофильного воспалительного ответа при БА – антитела против IgE, ИЛ-4/13 и ИЛ-5 [22]. Рассмотрим эти препараты (табл.).

Омализумаб (Ксолар) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления I типа. Препарат был одобрен FDA для использования в терапевтических целях в 2003 г. Накоплен огромный опыт его использования в большинстве стран мира у больных с аллергической бронхиальной астмой, имеющих сенсibilизацию как минимум к одному из персистирующих аллергенов. Препарат дозируется индивидуально в зависимости от

веса пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций 1 раз в 2–4 нед. Лечение омализумабом приводит к уменьшению симптомов астмы, увеличению спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций [23].

Препарат Дупилумаб (Дуликсент) – рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело (мАТ), нацеленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, блокирующее тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13, ключевых цитокинов Т2-воспаления. В настоящее время дупилумаб является препаратом дополнительной поддерживающей терапии БА, а также показан для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита и полипозного риносинусита [24].

Анти-ИЛ-5 антитела

ИЛ-5 – это ключевой цитокин при эозинофильной БА, высвобождаемый Th2-клетками под действием аллергических стимулов и из ILC-2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа) под действием неспецифических раздражителей, включая патогены, поллютанты, табачный дым, механические и термические повреждающие факторы. ИЛ-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует их и увеличивает их выживаемость. Эозинофильное воспаление является важным компонентом патогенеза бронхиальной астмы. В эозинофилах содержатся медиаторы воспаления (такие как эйкозаноиды, лейкотриены, цитокины) и белковые гранулы (такие как эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин и главный основной белок). Все эти факторы стали обоснованием необходимости разработки антител против ИЛ-5 как перспективных противоастматических препаратов [25]. В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против ИЛ-5. Две из них – Мепализумаб и Реслизумаб взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – Бенрализумаб взаимодействует с альфа-цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5.

⁷ Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. Available at: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=2178>.

- **Таблица.** Терапевтические моноклональные антитела
- **Table.** Therapeutic monoclonal antibodies

	Бенрализумаб (Фазенра)	Омализумаб	Мепализумаб	Реслизумаб	Дупилумаб
Число доз в течение 1-го года	8	13–26	13	13	26
Число доз в течение 2-го года	6	13–26	13	13	26
Поддерживающая терапия	1 раз в 8 нед.	Через каждые 2–4 нед.	Через каждые 4 нед.	Через каждые 4 нед.	Через каждые 2 нед.
Предварительно заполненный шприц (не требуется восстановление)	✓	✓	Х	Х	✓
Фиксированная доза (не требуется расчета дозы в зависимости от массы тела)	✓	Х	✓	Х	✓
Подкожный способ введения	✓	✓	✓	Х	✓

Реслизумаб (Синкейро) – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k), высокоафинное к ИЛ-5, разработанное для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа [26]. Препарат Синкейро назначается в качестве поддерживающей терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов в возрасте ≥ 18 лет, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля (сохранение персистирующих астматических симптомов и/или частых обострений астмы) [27].

Меполизумаб (Нукала) – гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против интерлейкина-5 (ИЛ-5) человека с высокой степенью аффинности и специфичности. Препарат Нукала ингибирует биологическую активность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с альфа-цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Препарат Нукала показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной астмы у пациентов с 6 лет [28].

Бенрализумаб (*Фазенра*) представляет собой антиэозинофильное, гуманизированное, афукозилированное, моноклональное антитело (IgG1/каппа). Препарат связывается с альфа-субъединицей рецептора к человеческому интерлейкину-5 (IL-5R α). Рецептор к IL-5 находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Отсутствие фукозы в Fc-домене бенрализумаба облегчает процесс связывания (45,5 нМ) с Fc γ RHI-рецепторами на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как натуральные киллеры, что приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов посредством антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). Бенрализумаб посредством АЗКЦ уменьшает эозинофильное воспаление.

Основанием для регистрации препарата стали результаты клинических исследований III фазы SIROCCO и CALIMA. В исследовании SIROCCO приняли участие 374 медицинских центра из Европы, Азии, Африки, Южной и Северной Америки, в т. ч. и из России. Участников рандомизировали в три группы:

- Бенрализумаб 30 мг подкожно, 1 раз в 4 нед.
- Бенрализумаб 30 мг подкожно, 1 раз в 8 нед. (первые 3 инъекции 1 раз в 4 нед.).
- Плацебо.

Пациенты продолжали получать ИГКС/ДДБА, плюс β_2 -агонисты короткого действия в качестве препарата по потребности. Пациентов стратифицировали в группы с повышенными эозинофилами крови (≥ 300 кл/мкл) и сниженными (< 300 кл/мкл). Длительность лечения составила 48 нед., затем до 56-й нед. длился наблюдательный период без введения бенрализумаба; 48 нед. лечения бенрализумабом существенно снизило количество обострений по сравнению с плацебо. Этот эффект был

особо выражен у пациентов с количеством эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл. Побочные эффекты были зарегистрированы у 72% пациентов в группах бенрализумаба и у 76% в группе плацебо. Их частота не зависела ни от дозы препарата, ни от уровня эозинофилов. Большая часть побочных эффектов не была связана с терапией бенрализумабом [29].

Исследование III фазы CALIMA проведено в 303 медицинских центрах. Длительность лечения во всех группах составила 56 нед. Одним из важных стратификационных критериев был повышенный уровень эозинофилов крови у 2/3 пациентов (≥ 300 клеток на мкл). Участников рандомизировали в соотношении 1:1:1 в три группы:

- Бенрализумаб 30 мг подкожно, 1 раз в 4 нед.
- Бенрализумаб 30 мг подкожно, 1 раз в 8 нед. (первые 3 инъекции – раз в 4 нед.).
- Плацебо.

Лечение бенрализумабом статистически значительно сократило количество обострений у пациентов, принимавших высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА. Причем этот эффект не зависел от уровня эозинофилов на период начала лечения. Также лечение повысило уровень ОФВ₁ у пациентов с эозинофилами ≥ 300 кл/мкл. Особенно хотелось бы отметить безопасность лечения бенрализумабом. Побочные эффекты за время исследования были зарегистрированы у 75% участников из всех групп. При этом в группах бенрализумаба их было меньше, чем в плацебо [30].

Важно отметить, что в обоих исследованиях достигнута основная цель лечения – влияние бенрализумаба на обострение БА. Частота обострений бронхиальной астмы на бенрализумабе снизилась на 28–36% (CALIMA) и 45–51% (SIROCCO) по сравнению с плацебо. В обоих исследованиях было отмечено улучшение легочной функции и качества жизни пациентов. Согласно полученным в исследованиях SIROCCO и CALIMA результатам, терапия бенрализумабом способствовала снижению годовой частоты обострений астмы на 51%, а также улучшению респираторной функции легких при изменении показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 159 мл через 4 нед. после введения первой дозы препарата. Также у пациентов отмечалось улучшение симптомов бронхиальной астмы [29, 30].

Затем пациентам, участвующим в исследованиях CALIMA и SIROCCO, предлагали принять участие в расширенном исследовании по оценке безопасности и эффективности бенрализумаба – BORA. Целью этого исследования была оценка долгосрочной безопасности и эффективности препарата бенрализумаб (Фазенра). Продолжительность исследования BORA составила 56 нед. у взрослых или 108 нед. у подростков. Продолжили терапию бенрализумабом по 30 мг п/к 1 раз в 8 нед. (первые 3 инъекции 1 раз в 4 нед.) 638 пациентов, пациентам из групп плацебо назначали бенрализумаб по 30 мг п/к 1 раз в 4 нед. первые 3 дозы, а затем по 30 мг 1 раз в 8 нед. Следует отметить, что объединенный анализ данных этих исследований показал, что на фоне терапии препаратом бенрализумаб (Фазенра) 74% пациентов не имели обострений на 2-й год

наблюдения. Отмечено также увеличение ОФВ₁ уже к 4-й неделе, которое сохранялось на протяжении 2 лет терапии у пациентов с числом эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл. Отмечен благоприятный профиль безопасности бенрализумаба, сопоставимый с плацебо [31].

Особое внимание привлекает клиническое исследование III фазы ZONDA [32]. Его целью было выяснить, может ли бенрализумаб (в сравнении с плацебо) позволить снизить дозы пероральных глюкокортикостероидов у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой без потери контроля над заболеванием. Набор пациентов шел в 89 центрах. В исследование было включено 369 пациентов, из которых 220 человек были рандомизированы в одну из трех групп:

- Бенрализумаб 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед.
- Бенрализумаб 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем 30 мг подкожно 1 раз в 8 нед.
- Плацебо.

Медианное снижение дозы пероральных глюкокортикостероидов в группах бенрализумаба к концу лечения составило 75%, а в группе плацебо – 25%. Кроме того, 33–37% пациентов из группы бенрализумаба достигли 90%-ного снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов. В группе плацебо такой эффект был только у 12% пациентов. Особенно важно, что 52% пациентов полностью прекратили прием системных глюкокортикостероидов. Аналогичным образом бенрализумаб в обоих режимах введения (каждые 4 или каждые 8 нед.) снижал и частоту обострений бронхиальной астмы на 55% и 70% соответственно, по сравнению с плацебо. Статистически значимой разницы по частоте побочных эффектов между группами сравнения не было, т. е. частота побочных эффектов была сопоставима с группой плацебо. Нам представляется наиболее важным, что данное исследование открывает новую страницу в изучении стероид-зависимых пациентов с ТБА.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка К., 1973 г. рождения, наблюдается в Городской клинической больнице №57 с диагнозом «ТБА». Из анамнеза известно, что БА с 2009 г., когда после первых родов появились приступы удушья. После назначения базисной терапии ИГКС/ДДБА отмечалось значительное улучшение состояния. Однако в 2013 г. состояние ухудшилось после ОРВИ. В этот же период времени отмечено резкое ухудшение носового дыхания, при исследовании выявлен полипозный риносинусит. Пациентке был увеличен объем базисной терапии и назначены антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Течение заболевания в период 2013–2015 гг. было частично контролируемым. В 2015 г. на фоне второй беременности состояние резко ухудшилось, особенно в последнем триместре. После родов состояние не улучшилось, базисная терапия была недостаточна эффективна. Отмечена высокая эозинофилия (более 600 кл/мкл), выраженная обструкция. С 2017 г. частые обострения до 5–6 раз в год с курсами системных глюкокортико-

стероидов (практически постоянный прием). В 2018 г. стала принимать системные глюкокортикостероиды в дозе 10 мг/сут ежедневно на фоне высоких доз ИГКС и ДДБА, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и тiotропия бромид. В 2018 г. на фоне лечения (ступень 5) было 4 обострения, по причине которых пациентке увеличивали дозы системных глюкокортикостероидов до 32 мг метилпреднизолона в сутки в течение 10 дней. Была обследована на глистные инвазии, результаты анализов отрицательные. Учитывая тяжелую неаллергическую эозинофильную астму, с апреля 2019 г. начата терапия бенрализумабом по 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем 30 мг 1 раз в 8 нед. Обоснование назначения бенрализумаба: тяжелая, плохо поддающаяся контролю БА с частыми обострениями, сопровождающаяся эозинофилией крови свыше 600 клеток в мкл, выраженной обструкцией и сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом.

На фоне первых 4 нед. после назначения бенрализумаба отмечен выраженный положительный эффект, резко уменьшились симптомы заболевания и потребность в препаратах по требованию. В течение 2019–2020 гг. не было обострений БА, отмечалось значительное улучшение контроля БА, уменьшились назальные симптомы, отменены системные глюкокортикостероиды.

Снижение системных глюкокортикостероидов началось после 2-й инъекции бенрализумаба и проводилось под контролем анализов крови (уровень эозинофилов и СОЭ) и оценки ФВД. Через 18 нед. лечения системные глюкокортикостероиды были полностью отменены. В данном клиническом случае мы снижали метилпреднизолон по 2 мг каждые 4 нед. Это было довольно быстрое снижение и отмена системных глюкокортикостероидов. При более длительном приеме системных глюкокортикостероидов требуется более медленное снижение, например по 1/4 таблетки каждые 4 нед. При этом следует оценивать не только эозинофилию крови, значение СОЭ и ФВД. Желательно также оценивать и базальный уровень кортизола.

В настоящее время пациентка принимает будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки и по потребности, монтелукаст 10 мг в сутки и бенрализумаб по 30 мг подкожно 1 раз в 8 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При включении бенрализумаба в схему лечения ТБА отмечено значительное снижение обострений заболевания, быстрое улучшение функции легких, прирост ОФВ₁ до 159 мл уже к 4-й нед. терапии, поддержание данного эффекта длительное время [29–31]; значительное снижение зависимости пациентов от постоянного приема оральных глюкокортикостероидов (оГКС), оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов; благоприятный профиль безопасности бенрализумаба, сопоставимый с плацебо [32, 33]. Бенрализумаб одобрен к применению у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным фенотипом в качестве дополни-

тельной поддерживающей терапии. Препарат доступен в виде раствора для подкожного введения с фиксированной дозой 30 мг в предварительно заполненном шприце. Введение бенрализумаба осуществляется по комфортной для пациента схеме – три первые инъекции вводят с частотой 1 раз в 4 нед., последующие дозы вводят 1 раз каждые 8 нед⁸. Внедрение биологической терапии значительно улучшает течение ТБА. Распространенность ТБА в

России, по данным фармакоэпидемиологических исследований, значительно превышает данные официальной статистики, поэтому необходимо ведение национального регистра больных ТБА. Создание регистра будет также способствовать выявлению и более качественному лечению пациентов, принимающих системные глюкокортикостероиды постоянно или длительными курсами.



Поступила / Received 17.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2020

Принята в печать / Accepted 10.10.2020

⁸ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

Список литературы / References

- Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G., Harrison T.W., Quirce S., O'Byrne P.M. et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):600–608.E6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
- Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med.* 2016;279(2):192–204. doi: 10.1111/joim.12382.
- Dahlén S.E. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *J Intern Med.* 2016;279(2):205–207. doi: 10.1111/joim.12466.
- De Ferrari L., Chiappori A., Bagnasco D., Riccio A.M., Passalacqua G., Canonica G.W. Molecular phenotyping and biomarker development: are we on our way towards targeted therapy for severe asthma? *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(1):29–38. doi: 10.1586/17476348.2016.1111763.
- Чучалин А.Г. *Бронхиальная астма*. М.: Медицина; 1985. 160 с.
- Chuchalin A.G. *Bronchial asthma*. Moscow: Meditsina; 1985. 160 p. (In Russ.)
- Jarjour N.N., Erzurm S.C., Bleecker E.R., Calhoun W.J., Castro M., Comhair S.A. et al. Severe Asthma: Lessons Learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):356–362. doi: 10.1164/rccm.201107-1317PP.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J.* 2002;19(1):182–191. doi: 10.1183/09031936.02.00283202.
- O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y.J. et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):129–136. doi: 10.1164/rccm.200407-884OC.
- Peters S.P., Jones C.A., Haselkorn T., Mink D.R., Valacer D.J., Weiss S.T. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1454–1461. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.022.
- Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S., Fitzpatrick A. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019.
- Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16(5):802–807. doi: 10.1183/09031936.00.16580200.
- Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A., Ortega H.O., Fanning K., Stanford R.H. The status of asthma control in the U.S. Adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(5):529–533. doi: 10.2500/aap.2009.30.3276.
- 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.
- Haughney J., Winders T.A., Holmes S., Chanez P., Saul H., Menzies-Gow A. PRECISION Improve Access to Better Care Task Force. Global Quality Standard for Identification and Management of Severe Asthma. *Adv Ther.* 2020;37(9):3645–3659. doi: 10.1007/s12325-020-01450-7.
- Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):299–310. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871.
- Chung K.F. Defining phenotypes in asthma: a step towards personalized medicine. *Drugs.* 2014;74(7):719–728. doi: 10.1007/s40265-014-0213-9.
- Worldwide variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J.* 1998;12(2):315–335. doi: 10.1183/09031936.98.12020315.
- Shaaban R., Zureik M., Soussan D., Neukirch C., Heinrich J., Sunyer J. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet.* 2008;372(9643):1049–1057. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61446-4.
- Fokkens W., Lund V., Mullot J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;20:1–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17844873/>.
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Фассахов Р.С., Богоутдинова О.Е., Владимиров Д.И. Стероидозависимая бронхиальная астма. *Практическая пульмонология.* 2002;(1):11–14. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_1_2002_11.pdf.
- Fassakhov R.S., Bogoutdinova O.E., Vladimirova D.I. Steroid-dependent bronchial asthma. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology.* 2002;(1):11–14. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_1_2002_11.pdf.
- Agache I., Beltran J., Akdis C., Akdis M., Canelo-Aybar C., Canonica G.W. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1023–1042. doi: 10.1111/all.14221.
- Molimard M., Mala L., Bourdeix I., Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med.* 2014;108(4):571–576. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.003.
- Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/17446666X.2017.1298443.
- Matucci A., Maggi E., Vultaggio A. Eosinophils, the IL-5/IL-5Rα axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma. *Respir Med.* 2019;160:105819. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105819.
- Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355–366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
- Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., Young J. et al. 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.
- Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B., Gunsoy N.B., Keene O.N., Bleecker E.R. et al. 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.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- Busse W.W., Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Ferguson G.T., Barker P., Sproule S. et al. BORA study investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):46–59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
- Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A.M.D., Lugogo N.L., Kuna P. et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448–2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
- Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K., Barker P., Meka V.G., Martin U.J., Zangrilli J.G. Safety of Eosinophil-Depleting Therapy for Severe, Eosinophilic Asthma: Focus on Benralizumab. *Drug Saf.* 2020;43(5):409–425. doi: 10.1007/s40264-020-00926-3.

Информация об авторах:

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Анаев Эльдар Хусеевич, д.м.н., профессор 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; Россия 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: el_anaev@hotmail.com)

Камелева Анастасия Андреевна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Сафошкина Елена Викторовна, врач-терапевт, поликлиника №1, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по городу Москве»; 127018, Россия, Москва, 2-й Вышеславцев переулок, д. 7

Кириченко Наталья Дмитриевна, врач-пульмонолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Information about the authors:

Nadezhda P. Kniajeskaia, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Eldar Kh. Anaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: el_anaev@hotmail.com)

Anastasia A. Kameleva, Cand. of Sci. (Med.), Allergologist-Immunologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after D. D. Pletnev of Moscow Healthcare Department"; 32, 11^{ya} Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077

Elena V. Safoshkina, General Practitioner, Outpatient Clinic No. 1, Federal Government Healthcare Institution "Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the City of Moscow"; 7, 2nd Vysheslavl'tsev Lane, Moscow, 127018, Russia

Natalia D. Kirichenko, Pulmonologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev of Moscow Healthcare Department"; 32, 11^{ya} Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077

Респираторные вирусные инфекции и обострения бронхиальной астмы: новые возможности омализумаба

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

Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

Обзор литературы посвящен обсуждению роли респираторных вирусных инфекций в развитии обострений бронхиальной астмы. Несмотря на значительные успехи в разработке новых подходов и средств терапии бронхиальной астмы, сохраняется недостаточный уровень контроля заболевания, одним из последствий которого являются обострения астмы, наносящие существенный ущерб как для здоровья больных, так и приводящие к высоким затратам системы здравоохранения на лечение. Приводятся данные о ведущей причинной роли в развитии обострений бронхиальной астмы у детей, а также взрослых респираторных вирусов, среди которых наиболее часто при обострениях выявляют риновирусы, прежде всего риновирус С. На основании результатов исследований детально рассматриваются механизмы предрасположенности больных бронхиальной астмой к вирус-индуцированным обострениям, в т.ч. на генном уровне, связанные как с подавлением выработки подавляющих репликацию и распространение вирусов цитокинов, в частности альфа-интерферона, так и стимуляцией продукции Т2-цитокинов, таких как ИЛ5. Указывается на важную роль в развитии обострений астмы при вирусных инфекциях аллергической сенсibilизации, обсуждается роль аллерген-специфических IgE-антител в патогенезе вызванных вирусами обострений астмы. Приводятся данные о роли плазматоцитодендритных клеток в формировании патологического процесса при вирус-индуцированных обострениях у больных atopической бронхиальной астмой. Представлены результаты исследований, полученные как в реальной клинической практике, так и при экспериментальной риновирусной инфекции у больных астмой, свидетельствующие о высокой терапевтической эффективности препарата моноклональных антител против IgE омализумаба в профилактике и терапии вызванных респираторными вирусами обострений бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, обострения, ОРВИ, риновирус, омализумаб

Для цитирования: Фассахов Р.С. Респираторные вирусные инфекции и обострения бронхиальной астмы: новые возможности омализумаба. *Медицинский совет*. 2020;(17):19–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-19-24.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Respiratory viral infections and asthma exacerbations: new opportunities of omalizumab

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

Kazan (Volga region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

Abstract

The literature review is devoted to the discussion of the role of respiratory viral infections in the development of exacerbations of bronchial asthma. Despite significant advances in the development of new approaches and means of treating bronchial asthma, an insufficient level of control of the disease remains, one of the consequences of which is an exacerbation of asthma, which causes significant damage both to the health of patients and leads to high costs of the healthcare system for treatment. The article provides data on the leading causal role in the development of exacerbations of bronchial asthma in children, as well as adult respiratory viruses, among which rhinoviruses are most often detected during exacerbations, especially rhinovirus C. Based on the research results, the mechanisms of predisposition of patients with bronchial asthma to virus-induced exacerbations are considered in detail, including at the gene level, associated both with the suppression of the production of cytokines suppressing the replication and spread of viruses, in particular alpha-interferon, and the stimulation of the production of T2 cytokines, such as IL5. An important role in the development of asthma exacerbations in viral infections of allergic sensitization is indicated, the role of allergen-specific IgE antibodies in the pathogenesis of asthma exacerbations caused by viruses is discussed. The data on the role of plasmacytoid dendritic cells in the formation of the pathological process in virus-induced exacerbations in patients with atopical bronchial asthma are presented. The results of studies obtained both in real clinical practice and in experimental rhinovirus infection in patients with asthma, testifying to the high therapeutic efficacy of the preparation of monoclonal antibodies against IgE – omalizumab – in the prevention and treatment of exacerbations of bronchial asthma caused by respiratory viruses are presented.

Keywords: bronchial asthma, exacerbation, ARVI, rhinovirus, omalizumab

For citation: Fassakhov R.S. Respiratory viral infections and asthma exacerbations: new opportunities of omalizumab. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):19–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-19-24.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании тонких деталей патогенеза воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме (БА), что позволило, во-первых, выделить основанные на различных механизмах клинические фенотипы заболевания и, во-вторых, разработать новые, в т. ч. генно-инженерные, биологические препараты, направленное действие которых на конкретные мишени, прежде всего на участвующие в воспалении дыхательных путей ключевые цитокины, позволило приблизиться к достижению оптимального контроля заболевания даже у больных с тяжелой, прежде рефрактерной к терапии бронхиальной астмы¹ [1, 2].

Однако, несмотря на это, в целом ситуация с контролем бронхиальной астмы остается далеко не удовлетворительной².

Одним из наиболее неблагоприятных последствий недостаточного контроля БА являются обострения заболевания. По данным одного из последних исследований, в которое вошли данные по 222 817 и 211 807 пациентам с бронхиальной астмой, включенных в базы данных США и Великобритании соответственно, у 12,5 и 8,4% больных БА в течение периода наблюдения (2011–2012 гг.) развилось ≥ 1 обострения, причем частота обострений возрастала с увеличением тяжести заболевания. Среди 5 167 и 2 904 пациентов со связанными с БА обращениями за неотложной медицинской помощью и госпитализациями в 9,2 и 4,7% потребовалась повторная госпитализация в связи с астмой в течение 30 дней после выписки. Частота связанных с астмой повторных госпитализаций и стоимость лечения увеличивались в зависимости от тяжести заболевания примерно вдвое между степенями 1 и 5 GINA, а также у больных с ≥ 2 по сравнению с < 2 обострениями в предыдущем году [3].

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОБОСТРЕНИЯХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Появление новых диагностических возможностей, прежде всего связанных с технологией ПЦР, значительно изменило представления о причинах обострений БА: выяснилось, что ведущую роль в их развитии играют респираторные вирусы [4–6]. В опубликованной в 1995 г. работе S. Johnston et al. в исследование было включено 108 детей в возрасте 9–11 лет, наблюдавшихся на протяжении 13 мес. При развитии ОРВИ или обострениях БА у них забирали материал из носоглотки, который исследовали на наличие вирусов с помощью ПЦР. Результаты исследований показали, что в 83% случаев обострений БА в материале из носоглотки были обнаружены вирусы [4]. Исследования, проведенные среди взрослых больных БА, выявили аналогичную картину: по данным P.A.B. Wark et al., у 37 из 49 (76%) обратившихся за неотложной помо-

щью по поводу обострения БА больных в мокроте были выявлены вирусы [7]. Аналогичные результаты получили и T. Grissel et al.: наличие вирусов было подтверждено у 79% из 59 поступивших с обострением БА в стационар больных [8].

Среди многообразия респираторных вирусов, выявляемых при обострении БА, наиболее часто встречаются риновирусы, на которые приходится до 2/3 среди причин вирус-индуцированных обострений БА [8–10].

Такая высокая частота выявляемости вирусов в целом и риновирусов в частности при обострениях БА может быть связана с повышенной восприимчивостью больных БА к ОРВИ, подтверждение которой было получено в т. ч. в оригинальном лонгитюдном когортном исследовании J.M. Corne et al. [11], проведенном у 76 живущих совместно пар (средний возраст 36 лет), один из которых страдал atopической БА, а у другого аллергических заболеваний и астмы не было. Среди 76 больных БА было 44 мужчины и 32 женщины. При включении в исследование выбирали пары, проживающие совместно с детьми как потенциальными источниками ОРВИ. Все участники ежедневно с сентября по декабрь заполняли дневник, где отмечали симптомы со стороны верхних дыхательных путей (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП), а также показатели пиковой скорости выдоха ПСВ по данным пикфлоуметрии два раза в день. Кроме этого, каждые 2 нед. у больных проводили забор назальных аспиратов, которые исследовали на наличие риновирусов. При анализе результатов исследования оказалось, что из 753 изученных образцов риновирус был выявлен у 10,1% (38/378) образцов, полученных от больных БА, и в 8,5% (32/375) – от здоровых участников (недостовверная разница). Группы больных БА и нестрадавших астмой не различались по частоте, тяжести или продолжительности инфекций верхних дыхательных путей или симптомов, связанных с риновирусной инфекцией. Однако поражение нижних дыхательных путей (НДП) при первой риновирусной инфекции развивалось у больных с астмой почти в три раза чаще (43 и 17% соответственно, $p = 0,051$), а симптомы со стороны НДП, связанные с риновирусной инфекцией, были значительно более тяжелыми ($p = 0,001$) и более продолжительными у больных с астмой, чем у здоровых ($p = 0,005$) [11].

Адекватной моделью для изучения риновирусной инфекции при бронхиальной астме является экспериментальная инфекция, вызванная искусственной инокуляцией вируса, которая вызывает у больных астмой типичные клинические признаки обострения [12, 13], а риновирус после назальной инокуляции инфицирует и эпителий бронхов, что объясняет наблюдаемые при астме симптомы со стороны нижних дыхательных путей [10, 14]. По данным D.J. Jackson et al. [13], после экспериментального заражения риновирусом больные астмой демонстрировали значительно более выраженные симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей, а также снижение пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) по сравнению со

¹ 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

² Ibid.

здоровыми лицами. Кроме того, у больных с астмой выявляли повышенную вирусную нагрузку на более ранних сроках (с пиком на 3-й день) по сравнению с нестрадающими астмой (пик на 4-й день). Содержание вирусов на 3-й день у больных астмой было в 250 раз выше, чем у здоровых субъектов: количество копий составило, соответственно, $1,68 \times 10^6$ [$1,60 \times 10^4 - 1,28 \times 10^7$] у пациентов с астмой по сравнению с $6,92 \times 10^3$ [$1,50 \times 10^3 - 3,21 \times 10^6$] у здоровых добровольцев ($P = 0,042$). При астме пиковая вирусная нагрузка коррелировала с тяжестью обострения (максимальное снижение ОФВ₁: $r = 20,463$, $P = 0,008$). При этом различия между получавшими ингаляционные стероиды и не принимавшими стероиды больными с астмой с точки зрения вирусной нагрузки выявлено не было.

Уровни интерлейкинов (IL) 4, 5 и 13 в назальном секрете были значительно повышены у больных астмой как исходно, так и после инфицирования. Выраженное увеличение продукции этих цитокинов во время экспериментальной риновирусной инфекции наблюдалась только у больных астмой ($P < 0,001$). Уровни IL-5 и IL-13 в бронхах, измеренные с помощью бронхосорбции, были также значительно выше у страдавших астмой до инокуляции вирусом, со значительным повышением уровня IL-5 от исходного после инфицирования только у больных астмой [9]. Полученные данные позволили авторам прийти к заключению, что у больных астмой отмечается более высокая чувствительность к вызванной риновирусом респираторной инфекции, сопровождающаяся повышением вирусной нагрузки, а также усиленной продукции цитокинов 2-го типа.

Механизмы такой повышенной чувствительности на генном уровне были изучены в исследовании P. Heintmann et al. [15]. У взрослых (средний возраст старше 21 года) больных atopической БА и нестрадающих БА (контроль), которым был инокулирован риновирус (HRV-A16), за 7 дней до инокуляции, а также через 36 ч и 7 дней после заражения вирусом забирали образцы назального эпителия для оценки уровня экспрессии различных генов методом секвенирования РНК. До заражения риновирусом у больных БА и контрольной группы были выявлены различия в активности 57 генов, проявившиеся в т. ч. в сниженной экспрессии ингибиторов репликации вируса и повышенной экспрессии генов, участвующих в воспалении. Через 36 ч (до наступления пика вызванных вирусной инфекцией симптомов) значительные изменения по сравнению с исходными были выявлены в экспрессии 1 329 генов у больных БА по сравнению с 62 генами в контроле. На этом сроке наблюдения у больных БА отсутствовало усиление передачи сигналов IL-10, наблюдаемое в контроле. Через 7 дней после инокуляции риновируса значительные нарушения экспрессии выявлялись для 222 генов у страдающих БА и лишь для 4 генов – у участников исследования из контрольной группы. Полученные результаты позволили авторам прийти к заключению, что у больных atopической БА реакция на экспериментальную риновирусную инфекцию существенно отличается от контрольной

группы нестрадающих астмой. Выявленные различия в экспрессии генов демонстрируют вероятные патогенетические механизмы, которые способствуют лучшему пониманию патогенеза обострений астмы, вызванных риновирусом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЛЕРГИИ И РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Риновирусная инфекция является ведущим фактором обострений астмы в детском возрасте, где роль атопии в развитии заболевания является ведущей. Упомянутые выше исследования среди взрослых были также проведены и у больных с atopической формой заболевания [11, 13, 15].

Одно из первых исследований о взаимодействии аллергии и вирусной инфекции при БА было проведено R.M. Green et al. в 2002 г. [16]. 60 больных (17–50 лет), поступивших с обострением БА, были сопоставлены с двумя контрольными группами: амбулаторными больными со стабильной БА и больными, госпитализированными с нелегочной патологией (стационарный контроль).

У включенных в исследование оценивали atopический статус (кожные тесты, общий и специфический IgE), наличие респираторных вирусов и атипичных бактерий (ПЦР), а также образцы пыли из мест проживания для оценки воздействия аллергенов *Der p 1*, *Fel d 1*, *Can f 1* и *Bla g 2*. Вирусы, которые были выявлены у 31 из 177 пациентов, значительно чаще находили у больных с обострениями астмы (26%), чем при стабильной астме (18%), и стационарном контроле (9%); $P = 0,04$.

Сенсибилизация и контакт с аллергенами клеща домашней пыли, кошки или собаки намного чаще (в 66% случаев) выявлялась у больных с обострением БА по сравнению с больными со стабильной астмой (37%) и стационарным контролем (15%); $P < 0,001$.

Сенсибилизация и воздействие аллергенов являлись независимыми факторами риска в группе госпитализированных с обострениями БА (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,0–5,4; $P = 0,05$), а сочетание сенсибилизации, выраженного воздействия одного или нескольких аллергенов и выявление вирусов значительно увеличило риск госпитализации (ОШ 8,4, 2,1–32,8; $P = 0,002$).

J.C. Zambrano et al. исследовали влияние атопии на течение экспериментальной риновирусной инфекции [17]. 16 больным с легким течением atopической БА и 9 контрольным пациентам без атопии в возрасте от 18 до 30 лет инокулировали риновирус (HRV16) и в течение 21 дня оценивали выраженность симптомов, тестов на функцию легких и маркеров воспаления дыхательных путей в смывах из носа, крови и выдыхаемом воздухе.

Результаты исследования показали, что во время инфекции у больных астмой пациентов кумулятивная оценка симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей была значительно выше в течение 21 дня, чем у контрольных пациентов. У 6 больных с легкой астмой уровень общего сывороточного IgE был значи-

тельно повышен (371–820 МЕ/мл) по сравнению с 10 пациентами, у которых были более низкие уровни (29–124 МЕ/мл). Больные астмой с высоким уровнем IgE имели значительно более выраженную симптоматику со стороны нижних дыхательных путей в первые 4 дня инфекции, чем в группе с низким уровнем IgE. У них также исходно (до инфекции) было повышено количество эозинофилов в крови, уровень эозинофильного катионного белка в смывах из носа (> 200 нг/мл) и повышен уровень оксида азота с выдыхаемым воздухом исходно и на пике симптомов. Полученные результаты привели авторов к заключению, что сниженные вентиляционные показатели и повышенные уровни маркеров воспаления у больных БА с высоким уровнем общего сывороточного IgE могут являться факторами риска неблагоприятного прогноза течения инфекции, вызванными риновирусом.

В проведенном в Коста-Рике исследовании было изучено влияние специфических IgE-антител на течение риновирусной инфекции у больных atopической БА [14]. В исследование было включено 96 детей 7–12 лет с обострением БА и 65 – со стабильной БА, а также 126 нестрадающих астмой (контрольная группа). Риновирус был обнаружен у 64% больных в обострении и у 13% больных БА без обострений и в контрольной группе ($P < 0,001$ для сравнений с обеими группами). У 75% больных с обострениями БА выявлен риновирус С. У большинства больных БА выявляли высокие титры IgE к клещам рода *Dermatophagoides*, которые коррелировали с уровнем общего IgE и содержанием FeNO в выдыхаемом воздухе. Наибольший риск вызванных риновирусами обострений отмечен при уровне специфических IgE к клещам выше 17,5 IU/mL (ОШ обострения 31,5; 95% CI, 8,3–108; $P < 0,001$), на основании чего авторы заключают, что высокие титры IgE к клещам домашней пыли значительно повышают риск обострения при вирусной инфекции у больных астмой детей [18].

В одном из самых крупных когортных исследований, изучающих риновирусную инфекцию и детскую астму (183 больных atopической БА в возрасте от 6 до 17 лет были включены и фенотипированы как во время обострения астмы, так и после того, как они вернулись к исходному уровню симптомов), D.B. Kantor et al. [19] показали, что сенсibilизация к аллергенам мышей и клещей домашней пыли в значительной степени способствует индивидуальным различиям в тяжести обострения астмы, вызванной риновирусами. Было продемонстрировано, что уровни аллерген-специфических IgE к аллергенам мыши и клещей домашней пыли повышаются во время риновирусной инфекции, а величина этого повышения показала сильную связь с тяжестью вызванного риновирусами обострения астмы. В совокупности полученные результаты демонстрируют, что значительная часть индивидуальных различий в тяжести обострения астмы связана с комбинацией риновирусной инфекции и факторов, регулирующих сенсibilизацию к аллергенам, а аллерген-специфические IgE-антитела могут играть причинно-значимую

роль в проявлении тяжести обострения. Полученные данные позволяют заключить, что уровень сенсibilизации к аллергенам оказывает большее влияние на тяжесть вызванного риновирусами обострения астмы, чем уровень воздействия аллергенов в окружающей среде.

ВЛИЯНИЕ ОМАЛИЗУМАБА НА ОБОСТРЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Исходя из важной роли, которую играет IgE в развитии вызванных респираторными вирусами, в частности риновирусами, обострений бронхиальной астмы, представляется патогенетически оправданным применение подходов, направленных на подавление IgE-опосредованных процессов. Наиболее изученным в этом отношении является препарат моноклональных антител против иммуноглобулина Е омализумаб; высокий терапевтический потенциал у больных с бронхиальной астмой продемонстрирован в многочисленных исследованиях как у детей, так и у взрослых [20–22].

В исследовании PROSE (Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Fall Exacerbations (PROSE) [23], где авторы изучили, может ли профилактическое введение омализумаба ослабить осенние сезонные обострения астмы, было включено 727 детей, 513 из которых были рандомизированы и 478 из них включены в анализ. Частота осенних обострений БА была значительно ниже в группах получавших омализумаб по сравнению с плацебо (11,3% против 21,0%; ОШ 0,48; 95% ДИ 0,25–0,92), но существенной разницы между получавшими омализумаб и группой повысивших дозу ИГКС выявлено не было (8,4% против 11,1%; ОШ 0,73; 95% ДИ 0,33–1,64). Однако при анализе подгрупп среди участников с обострениями во время вводной фазы омализумаб значительно превосходил по эффективности как получавших плацебо (6,4% против 36,3%; ОШ 0,12; 95% ДИ 0,02–0,64), так и повысивших дозу ИГКС (2,0% против 27,8%; ОШ 0,05; 95% ДИ 0,002–0,98). При анализе выработки IFN- α было показано, что использование омализумаба привело к увеличению выработки цитокина в ответ на риновирус, более того, в группе получавших омализумаб большее увеличение IFN- α было связано с меньшим количеством обострений (ОШ 0,14; 95% CI 0,01–0,88). Таким образом, добавление к терапии астмы омализумаба снижало риск обострений заболевания осенью перед возвращением в школу по сравнению со стандартной терапией, особенно среди больных БА, перенесших обострения в недалеком прошлом.

В исследовании A. Esquivel et al. было показано, что добавление омализумаба уменьшало продолжительность вызванных риновирусом инфекций, выделение вируса и риск обострений астмы, связанных с риновирусной инфекцией, по сравнению с лечением в соответствии со стандартными рекомендациями [24]. Согласно результатам другого исследования омализумаб снижал экспрессию рецептора Fc ϵ R1a на плазмацитоидных ден-

дритных клетках, одновременно увеличивая выработку ими интерферона- α (IFN- α) при воздействии не только риновируса, но и вируса гриппа [25]. Этот эффект может быть связан с наблюдениями, что омализумаб может усиливать выработку IFN- α в контексте перекрестного связывания рецепторов IgE [23, 25, 26]. Увеличивая выработку IFN- α , омализумаб может ограничивать распространение респираторных вирусов от клетки к клетке и, таким образом, уменьшать тяжесть инфекции и связанную с этим выраженность клинических проявлений астмы.

В совокупности эти данные предоставляют прямые доказательства того, что блокирование IgE снижает восприимчивость к респираторным вирусным заболеваниям за счет усиления продукции IFN- α плазматоидными дендритными клетками, что может объяснять механизм снижения количества сезонных обострений бронхиальной астмы, вызванных, предположительно, вирусными инфекциями, которое было продемонстрировано в исследовании Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma (ICATA) [27]. Применение омализумаба у 419 больных БА (73% из которых страдали среднетяжелой и тяжелой БА) значительно сократило количество дней с симптомами астмы (с 1,96 до 1,48 дней за 2-недельный период, снижение составило 24,5% ($P < 0,001$), а также значительно снизило долю больных астмой, у которых развилось одно или несколько обострений, с 48,8 до 30,3% ($P < 0,001$) по сравнению с плацебо. Важно отметить, что улучшение течения астмы у получавших омализумаб в этом исследовании произошло, несмотря на сокращение использования больными ингаляционных глюкокортикоидов и бета-агонистов длительного действия [27].

Опубликованное в 2020 г. исследование P.W. Neumann et al. [28] включало в себя 2 протокола, в одном из которых оценивалось влияние экспериментальной риновирусной инфекции на симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей у больных с атопической БА с высоким уровнем IgE, а в другом было проведено плацебо-контролируемое исследование эффективности омализумаба при экспериментальной рино-

вирусной инфекции. Результаты исследования продемонстрировали, что выраженность симптомов и нарушение проходимости бронхов у больных с астмой было значительно выше у больных с астмой по сравнению с группой нестрадавших астмой, а применение омализумаба у больных атопической астмой существенно снизило выраженность вызванных экспериментальной риновирусной инфекцией симптомов как со стороны верхних, так и нижних дыхательных путей, причем наиболее выраженный эффект отмечен на ранних (3–4-е сут.) сроках после инфицирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее частой причиной обострений бронхиальной астмы являются вызванные вирусами респираторные инфекции, среди возбудителей которых ведущее место занимают риновирусы. Повышенная чувствительность больных БА к респираторным вирусным инфекциям вызвана как нарушениями в системе врожденного иммунитета, связанными со сниженной способностью к продукции ингибирующих вирусы цитокинов, так и со способностью респираторных вирусов стимулировать выработку T2-цитокинов. Доказана четкая взаимосвязь развития обострений атопической БА и их тяжести с уровнем общего IgE и аллерген-специфических IgE-антител, что послужило основанием для исследования эффективности препарата моноклональных антител против IgE – омализумаба в качестве средства профилактики и терапии вирус-индуцированных обострений БА. Исследования, проведенные у больных бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики, а также при экспериментальной риновирусной инфекции, продемонстрировали высокую клиническую эффективность омализумаба как в отношении снижения выраженности вирус-индуцированных симптомов, так и частоты вызванных вирусными инфекциями обострений БА.



Поступила / Received 29.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2020

Принята в печать / Accepted 14.10.2020

Список литературы / References

1. Agache I., Akdis C., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T. et al. EAACI biologics guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2020;10.1111/all.14425. doi: 10.1111/all.14425.
2. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L., Halliday J.L., Trudeau J.B., Gibbs R.L. et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001–1008. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110.
3. Suruki R.Y., Daugherty J.B., Boudiaf N., Albers F.C. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):74. doi: 10.1186/s12890-017-0409-3.
4. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G., Smith S., Lampe F., Josephs L. et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ*. 1995;310(6989):1225–1229. doi: 10.1136/bmj.310.6989.1225.
5. Papadopoulos N.G., Johnston S.L. Viruses and asthma exacerbations. *Thorax*. 1998;53:913–914. doi: 10.1136/thx.53.11.913.
6. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G., Smith S., Campbell M.J., Josephs L.K. et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):654–660. doi: 10.1164/ajrccm.154.3.8810601.
7. Wark P.A.B., Johnston S.L., Moric I., Simpson J.L., Hensley M.J., Gibson P.G. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J*. 2002;19(1):68–75. doi: 10.1183/09031936.02.00226302.
8. Grissel T., Powell H., Shafren D., Boyle M., Hensley M., Jones B. et al. Interleukin-10 Gene Expression in Acute Virus-Induced Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):433–439. doi: 10.1164/rccm.200412-1621OC.
9. Atmar R.L., Guy E., Guntupalli K.K., Zimmerman J.L., Bandi V.D., Baxter B.D., Greenberg S.B. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med*. 1998;158(22):2453–2459. doi: 10.1001/archinte.158.22.2453.
10. Papadopoulos N.G., Christodoulou I., Rohde G., Agache I., Almqvist C., Bruno A. et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA²

- LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011;66(4):458–468. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.
11. Corne J.M., Marshall C., Smith S., Schreiber J., Sanderson G., Holgate S.T., Johnston S.L. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002;359(9309):831–834. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07953-9.
 12. Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P., Parker H.L., Zhu J., Kebabdzic T. et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(36):13562–13567. doi: 10.1073/pnas.0804181105.
 13. Jackson D.J., Makrinioti H., Rana B.M., Shamji B.W.H., Trujillo-Torralba M.B., Footitt J. et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1373–1382. doi: 10.1164/rccm.201406-1039OC.
 14. Mosser A.G., Vrtis R., Burchell L., Lee W.M., Dick C.R., Weissshaar E. et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):645–651. doi: 10.1164/rccm.200407-9700C.
 15. Heymann P.W., Nguyen H.T., Steinke J.W., Turner R.B., Woodfolk J.A., Platts-Mills T.A.E. et al. Rhinovirus infection results in stronger and more persistent genomic dysregulation: Evidence for altered innate immune response in asthmatics at baseline, early in infection, and during convalescence. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178096. doi: 10.1371/journal.pone.0178096.
 16. Green R.M., Custovic A., Sanderson G., Hunter J., Johnston S.L., Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ*. 2002;324(7340):763. doi: 10.1136/bmj.324.7340.763.
 17. Zambrano J.C., Carper H.T., Rakes G.P., Patrie J., Murphy D.D., Platts-Mills T.A.E. et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1008–1016. doi: 10.1067/mai.2003.1396.
 18. Soto-Quiros M., Avila L., Platts-Mills T.A., Hunt J.F., Erdman D.D., Carper H. et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1499–1505.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.040.
 19. Kantor D.B., Stenquist N., McDonald M.C., Schultz B.J., Hauptman M., Smallwood C.D. et al. Rhinovirus and serum IgE are associated with acute asthma exacerbation severity in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1467–1471.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.044.
 20. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L., Condemni J.J., Reyes-Rivera I., Zhu J. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573–582. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
 21. Pelaia C., Calabrese C., Terracciano R., de Blasio F., Vatrella A., Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192.
 22. Corren J., Kavati A., Ortiz B., Colby J.A., Ruiz K., Maiese B.A. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(4):250–263. doi: 10.2500/aap.2017.38.4067.
 23. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.Jr., Calatroni A. et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476–1485. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008.
 24. Esquivel A., Busse W.W., Calatroni A., Togias A.G., Grindle K.G., Bochkov Y.A. et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985–992. doi: 10.1164/rccm.201701-0120OC.
 25. Gill M.A., Liu A.H., Calatroni A., Krouse R.Z., Shao B., Schiltz A. et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1735–1743.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.035.
 26. Busse W.W., Lemanske R.F.Jr., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376(9743):826–834. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61380-3.
 27. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J., Mitchell H.E., Gern J.E., Liu A.H. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005–1015. doi: 10.1056/NEJMoa1009705.
 28. Heymann P.W., Platts-Mills T.A.E., Woodfolk J.A., Borish L., Murphy D.D., Carper H.T. et al. Understanding the asthmatic response to an experimental rhinovirus infection: Exploring the effects of blocking IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):545–554. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.035.

Информация об авторе:

Фассахов Рустэм Салахович, д.м.н., профессор, кафедра фундаментальных основ клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; e-mail: farrus@mail.ru

Information about the author:

Rustem S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Fundamentals of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational "Kazan (Volga region) Federal University"; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; e-mail: farrus@mail.ru

Острый бронхит: клинические рекомендации

А.А. Зайцев, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

Резюме

Публикация посвящена вопросам эпидемиологии и фармакотерапии острого бронхита у взрослых. Острый бронхит относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии, что связано с высокой заболеваемостью, достигающей 30–40% ежегодно. Представлены данные о распространенности заболевания, современные представления об этиологии острого бронхита, направления фармакотерапии. Острый бронхит – это заболевание вирусной этиологии и применение анти-микробных препаратов при данном заболевании нецелесообразно. Напротив, широкое их применение сопровождается рядом нежелательных явлений, увеличением стоимости лечения и ростом антибиотикорезистентности. Отдельное место уделено маркерам воспалительного ответа – С-реактивному белку и прокальцитонину, их месту в решении вопроса о необходимости антибактериальной терапии при данном заболевании. В статье приводится критический анализ возможностей применения ингаляционных бронхолитиков и стероидов при остром бронхите. Клиническая картина острого бронхита характеризуется острым началом, наличием симптомов, обусловленных поражением верхних и нижних дыхательных путей, симптомами интоксикации различной степени выраженности. Основным симптомом острого бронхита – кашель, как правило, продуктивный, с отделением небольшого количества слизистой, а иногда и гнойной мокроты. В числе рекомендуемых лекарственных препаратов для лечения острого бронхита – мукоактивные средства, т. к. кашель является основным симптомом данного заболевания. По данным представленных исследований, наиболее выраженный мукоактивный эффект при остром бронхите оказывают комбинированные препараты. Так, препарат, содержащий бромгексина гидрохлорид, гвайфенезин и сальбутамол, в исследовании у пациентов с ОРВИ и длительным анамнезом курения продемонстрировал большую эффективность в отношении уменьшения продолжительности кашля, нежели сравниваемые мукоактивные препараты.

Ключевые слова: острый бронхит, эпидемиология, диагностика, противовирусная терапия, мукоактивная терапия, вакцинапрофилактика

Для цитирования: Зайцев А.А. Острый бронхит: клинические рекомендации. *Медицинский совет*. 2020;(17):27–32. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-27-32.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Acute bronchitis: clinical guidelines

Andrey A. Zaitsev, ORCID: 0000-0002-0934-7313, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya, Moscow, 105094, Russia

Abstract

The article deals with the issues of epidemiology and pharmacotherapy of acute bronchitis in adults. Acute bronchitis is one of the most pressing challenges in modern pulmonology, which is associated with a high incidence reaching 30–40 % every year. The data on the prevalence of the disease, current ideas on the etiology of acute bronchitis, and trends of pharmacotherapy are presented. Acute bronchitis is a disease of viral etiology and it is inappropriate to use antimicrobial drugs to treat this disease. The widespread use of antibiotics, on the contrary, is accompanied by several adverse events, increased cost of treatment and the rise of antibiotic resistance. A special attention is paid to the markers of inflammatory response such as C-reactive protein and procalcitonin, their role in deciding on the need for antibacterial therapy for this disease. The article provides a critical analysis of the options for using inhaled bronchodilators and steroids to treat acute bronchitis. The clinical picture of acute bronchitis may include an acute onset, the presence of symptoms caused by upper and lower respiratory events, symptoms of intoxication of varying severity. The primary symptom of acute bronchitis is a cough, which is usually productive, with the discharge of a small amount of mucous and, sometimes, purulent sputum. Among the recommended drugs to treat acute bronchitis are mucoactive drugs, as cough is the main symptom of this disease. The results of presented studies showed that the combination drugs had the most pronounced mucoactive effect in acute bronchitis. For example, a drug containing bromhexine hydrochloride, guaifenesin and salbutamol demonstrated greater efficacy in reducing the duration of cough than mucoactive drugs being compared in the study in patients with acute respiratory viral infections and a long history of smoking.

Keywords: acute bronchitis, epidemiology, diagnostics, antiviral therapy, mucoactive therapy, vaccine prophylaxis

For citation: Zaitsev A.A. Acute bronchitis: clinical guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):27–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-27-32.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый бронхит – остро или подостро возникшее воспаление бронхиального дерева, преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный), и ассоциированное с характерными признаками инфекции, как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей (хрипы, дискомфорт в грудной клетке, одышка) без возможности их альтернативного объяснения в рамках хронического процесса (хронический бронхит, бронхиальная астма) [1–4].

Острый бронхит относится к антропонозным инфекциям. Источником инфекции являются больные, а также здоровые носители. Основной механизм передачи – аэрозольный, в ряде случаев возможен контактно-бытовой или фекально-оральный механизмы передачи возбудителей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО БРОНХИТА

Острый бронхит (ОБ) относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии, что связано с высокой заболеваемостью, достигающей 30–40% ежегодно [1, 2]. По результатам эпидемиологических исследований именно ОБ является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью в амбулаторной практике [3–5]. Известно, что в США ОБ диагностируется более чем у 2,5 млн человек ежегодно [5], в Великобритании заболеваемость ОБ составляет 40% в год [6], а в Австралии каждая пятая причина вызова врача общей практики обусловлена течением острого бронхита [7]. Стоит заметить, что заболеваемость ОБ характеризуется широкой вариабельностью и зависит от времени года (пик приходится на осенне-зимний период) и эпидемиологической ситуации (эпидемический подъем заболеваемости гриппом). Анализ гендерных особенностей показал, что заболеваемость ОБ выше у молодых женщин (70/1000 в год у ранее здоровых женщин в возрасте 16–39 лет) [8].

ПУСКОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТРОГО БРОНХИТА

Пусковым механизмом острого бронхита, как правило, является инфекция, однако установить патоген удастся только в половине случаев [6, 9].

В подавляющем числе случаев этиологическими агентами ОБ у взрослых являются респираторные вирусы [9–11] (табл.). Наиболее «проблемными» возбудителями ОБ являются вирусы гриппа А и В, парагрипп, а также респираторно-синцитиальный вирус. Также по данным вирусологических исследований известно, что нередко «причинными» агентами ОБ являются аденовирусы, метапневмовирус, коронавирусы и риновирусная инфекция [12].

Бактериальная этиология острых бронхитов наблюдается у 5–10% пациентов [12, 13]. Ведущими бактериальными возбудителями ОБ являются *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae* [14], а также *Bordetella pertussis* [15]. Кроме инфекционных агентов, причиной развития ОБ может являться вдыхание различных аэрополлютантов (пары аммиака, хлора, двуокиси серы и пр.).

● **Таблица.** Инфекционные агенты и неинфекционные триггеры развития острого бронхита

● **Table.** Infectious agents and non-infectious triggers for the development of acute bronchitis

Причины развития	Наименование
Вирусы	Вирусы гриппа, аденовирус, коронавирус, коксаки-вирус, энтеровирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус
Бактерии	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Грибковая инфекция	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Неинфекционные причины	Аэрополлютанты, вулканическое загрязнение воздуха, аммиак, табак, металлические микро-элементы и др.

У 30% пациентов с ОБ диагностируется сочетанная инфекция, обусловленная более чем одним возбудителем. Наиболее часто сочетанная этиологии ОБ отмечается при гриппе и риновирусной инфекции.

В развитии ОБ играют роль переохлаждение, наличие очагов хронической инфекции в ротоглотке, пожилой или детский возраст, различные иммунодефицитные состояния, курение, нарушение носового дыхания, рефлюкс-эзофагит, алкоголизм, проживание в районах с повышенным загрязнением окружающей среды, контакт с ингаляционными химическими агентами (пары аммиака, серы и пр.). Воздействие инфекционных или токсических агентов вызывает отек слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, повышение продукции слизи, нарушение мукоцилиарного клиренса. В свою очередь, воспалительный отек слизистой оболочки бронхов приводит к нарушению их проходимости.

В отношении классификации ОБ стоит отметить, что в МКБ-10 принят этиологический подход в классификации острого бронхита. Однако ряд объективных и субъективных факторов (нетяжелое течение заболевания, невозможность получить качественный клинический материал, отсутствие возможностей для вирусологического исследования, недостаточная информативность традиционных микробиологических исследований, распространенная практика самолечения, включающего прием АБП и др.) являются причиной того, что этиология заболевания верифицируется крайне редко.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С клинической точки зрения, в зависимости от этиологического фактора, выделяют:

■ **острый бронхит инфекционного происхождения** (вирусный, бактериальный, вызванный вирусно-бактериальной ассоциацией);

■ **острый бронхит, обусловленный ингаляционным воздействием химических или физических факторов.**

У всех больных с подозрением на ОБ рекомендуется провести оценку жалоб, социального статуса, собрать полный медицинский, эпидемиологический и профессиональный анамнез. Клиническая картина острого бронхита характеризуется острым началом, наличием симптомов, обусловленных поражением верхних и нижних дыхательных путей, и симптомами интоксикации различной степени выраженности. Основным симптом ОБ – кашель, как правило, продуктивный, с отделением небольшого количества слизистой, а иногда и гнойной мокроты. В ряде случаев кашель приобретает надсадный мучительный характер. Также пациенты предъявляют жалобы на повышение температуры тела, на дискомфорт в грудной клетке; при аускультации выслушивается дыхание с удлинённым выдохом, диффузные сухие свистящие и жужжащие хрипы на выдохе; нередко наблюдаются симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта (заложенность носа, ринорея, нарушение носового дыхания, гиперемия ротоглотки). При инфекции, вызванной вирусом парагриппа, нередко наблюдается осиплость голоса. Для аденовирусной инфекции характерно развитие конъюнктивита.

Типичная гриппозная инфекция начинается, как правило, с резкого подъёма температуры тела (38–40 °С), которая сопровождается ознобом, головокружением, болями в мышцах, головной болью и общей слабостью [16]. *Mycoplasma pneumoniae* – чаще всего встречается у молодых пациентов (16–40 лет), течение заболевания характеризуется фарингитом, общим недомоганием, слабостью, потливостью и длительным постоянным кашлем (более четырех недель). Хламидийная инфекция (*C. pneumoniae*) у взрослых пациентов с диагнозом «острый бронхит» выявляется менее чем в 5%. Клинические особенности описываются как сочетание симптомов бронхита, фарингита и ларингита. Пациенты наиболее часто в жалобах отмечают хрипоту, осиплость голоса, субфебрильную лихорадку, першение в горле и, как следствие, постоянный малопродуктивный кашель с отхождением слизистой мокроты. Возбудители коклюша и паракоклюша – *Bordetella pertussis* и *Bordetella parapertussis* определяются по данным отдельных исследований в среднем у 10% взрослых с кашлем продолжительностью более 2 нед. Основной жалобой пациентов является надсадный «лающий» кашель.

Несмотря на наличие определенных особенностей в клинической картине и течении ОБ разной этиологии, каких-либо закономерностей, позволяющих с высокой степенью надежности предсказать возбудителя заболевания без использования дополнительных лабораторных методов исследования, в настоящее время не существует.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Всем больным ОБ рекомендуется развернутый общий анализ крови с определением уровня лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. При ОБ вирусной этиологии в общем анализе крови,

как правило, не отмечается лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в сторону юных форм, напротив, лейкоцитоз $>10-12 \times 10^9/\text{л}$ с повышением уровня нейтрофилов и/или палочкоядерный сдвиг $>10\%$, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение >20 указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции, что требует дальнейшего обследования пациента с целью исключения пневмонии. Также рекомендуется пациентам с ОБ определять уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Цель – исключение бактериальной инфекции. Так, при пороговом значении С-реактивного белка менее 20 мг/л в подавляющем числе случаев ОБ можно предположить вирусную этиологию заболевания и отказаться от применения антибиотиков. Напротив, уровень СРБ > 100 мг/л подтверждает подозрение в пользу пневмонии [17–19]. В случае промежуточных значений (уровень СРБ от 20 до 50 мг/л) следует проводить дальнейшее обследование (рентгенологическое исследование) для подтверждения/исключения диагноза пневмонии. Однако стоит отметить, что в настоящее время ввиду пандемии COVID-19 исследование СРБ надо комбинировать с определением уровня прокальцитонина (ПКТ), и в случае ПКТ менее 0,25 нг/мл антибиотика не показаны [20].

Микробиологическая диагностика при ОБ включает культуральное исследование мокроты, экспресс-тесты по выявлению гриппа, ПЦР-диагностику для выявления респираторных вирусов, иммуносерологические исследования. При ОБ в амбулаторных условиях микробиологические исследования рутинно не проводятся. Исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки и др.) на грипп методом ПЦР целесообразно проводить во время эпидемии гриппа в регионе или наличии соответствующих клинических и/или эпидемиологических данных.

Всем пациентам с ОБ рекомендуется пульсоксиметрия с измерением SpO_2 для выявления ДН.

Учитывая клинические проявления (продуктивный кашель нередко с эспекторацией гнойной мокроты, интоксикация, дискомфорт в грудной клетке), дифференциальная диагностика должна проводиться прежде всего в отношении внебольничной пневмонии (ВП). Так, остро возникший кашель у пациента с субфебрильной температурой тела (температура тела менее 38 °С), с симптомами инфекции верхних дыхательных путей (боль в горле, насморк), при отсутствии тахикардии (пульс менее 100 уд/мин), тахипноэ и локальной физической симптоматики является характерной клинической картиной, присущей ОБ вирусной этиологии. Напротив, при наличии у пациента фебрильной лихорадки (более 38 °С), ознобов, гнойного характера откашливаемой мокроты, сопровождающей болью в груди, усиливающейся на вдохе/кашле, тахипноэ, а также наличием локальной физической симптоматики (укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, феномена крепитации, влажных хрипов и др.) следует склониться в пользу диагноза «ВП».

Однако приводимые выше направления диагностического поиска на практике оказываются клиническими

крайностями, а абсолютное большинство пациентов демонстрирует некую усредненную клиническую картину. Кроме всего прочего, кашель с отделением гнойной мокроты не является адекватным свидетельством бактериальной инфекции. Так, частота экспекторации гнойной мокроты при ОБ составляет порядка 48%, а при пневмонии – 65%. В этих условиях важное значение приобретает необходимость полноценного осмотра больного, анализ аускультативной картины и доступность рентгенологических методов исследования.

Абсолютными показаниями для проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки амбулаторным больным с жалобами на остро возникший кашель с целью исключения диагноза пневмонии является выявление в ходе осмотра пациента увеличение частоты сердечных сокращений более 100 в минуту, одышки более 24 в минуту или температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$ либо выслушивание при аускультации влажных мелко- и крупнопузырчатых хрипов на вдохе и выдохе, а также крепитирующих хрипов на вдохе на стороне поражения.

Помимо вышеперечисленного, целесообразно выполнять рентгенологическое обследование у больных пациентов пожилого и старческого возраста.

Наиболее частой клинической ситуацией является проведение дифференциальной диагностики с обострением хронического бронхита, ввиду того, что наличие ряда критериев (гнойная мокрота) при обострении ХБ требует решения вопроса о назначении антибиотиков, тогда как при ОБ наличие гнойной мокроты не свидетельствует в пользу бактериальной инфекции. Под хроническим бронхитом в настоящее время понимают хроническое воспалительное заболевание бронхов, характеризующееся морфологической перестройкой их слизистой оболочки и проявляющееся кашлем с выделением мокроты в течение 3 мес. и более в году на протяжении 2 последовательных лет.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО БРОНХИТА

Переходя к лечению стоит отметить, что при неосложненном ОБ применение антибиотиков не рекомендовано. В целом ряде исследований был сделан вывод о том, что антибиотики не оказывают никакого влияния на улучшение состояния пациентов. В то же время сообщается о высокой частоте нежелательных явлений, которые сопутствуют антибиотикотерапии [20–23]. Другой проблемой неоправданного назначения антибиотиков при ОБ является рост устойчивости актуальных респираторных патогенов к антибактериальным препаратам. В настоящее время всеми авторами признается, что единственной клинической ситуацией, при которой оправданно стартовое назначение антибиотиков пациенту с острым кашлем, является вероятная инфекция, вызванная *Bordetella pertussis*, а также *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*, в отношении которых активны антибиотики из группы макролидов [24].

Рутинное применение бронхолитиков при ОБ не рекомендовано. Применение бронхолитиков оправданно

только у пациентов с ОБ с неотвязным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности. Применение ингаляционных кортикостероидов у пациентов с ОБ не рекомендовано.

Применение НПВС может быть рекомендовано только с симптоматической целью для достижения жаропонижающего и анальгетического эффектов. Назначение их длительным курсом нецелесообразно. Кроме того, с практической точки зрения следует помнить о том, что назначение НПВС может дезориентировать врача в оценке эффективности проводимой терапии.

Мукоактивные препараты являются основной стратегией в лечении острого бронхита. Применяются амброксол, бромгексин, N-ацетилцистеин, растительные средства, содержащие плющ, тимьян, первоцвет. Имеются данные отдельных исследований, свидетельствующие, что при ОБ с продуктивным кашлем и с бронхообструктивным синдромом применение комбинированных средств, содержащих бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол, сопровождается более быстрым регрессом кашля [25]. Например, в российском исследовании, включившем 60 пациентов с ОРВИ из числа курильщиков, у которых заболевание сопровождалось явлениями гиперреактивности дыхательных путей и продуктивным кашлем, проводился анализ клинической эффективности и безопасности применения комплексного препарата Аскорил экспекторант и других мукоактивных препаратов. Оказалось, что на фоне приема Аскорила на протяжении 5–10 дней продолжительность кашля была меньше, препарат оказывал свое действие уже со вторых суток терапии и исследователями был сделан вывод, что комбинированный препарат быстрее и эффективнее устраняет кашель по сравнению с бромгексином, амброксолом, ацетилцистеином в данной клинической ситуации [26]. В другом исследовании, включившем 426 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с продуктивным кашлем различной этиологии (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, обострение бронхиальной астмы), проводилось сравнение эффективности, безопасности и переносимости Аскорила с комбинацией сальбутамол + гвайфенезин и сочетанным применением сальбутамол + бромгексин. В исследовании было продемонстрировано более быстрое купирование симптомов заболевания в группе Аскорила: у 44,4% больных, получавших комбинированный препарат, наблюдалось полное прекращение продуктивного кашля, что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группах, где проводилось лечение двухкомпонентными комбинациями мукоактивных средств, – 14,6 и 13,0% соответственно. Также исследователями было отмечено более выраженное снижение интенсивности кашля в группе Аскорила на 5-й и 7-й дни лечения [27].

При ОБ, протекающем с продуктивным кашлем, назначение противокашлевых средств не рекомендовано. В отдельных случаях при сухом мучительном кашле, значительно нарушающем качество жизни (болевой синдром, нарушение сна), рекомендовано рассмотреть назначение противокашлевого средства коротким курсом (с симптоматической целью).

В настоящее время реабилитация при ОБ не разработана.

С целью профилактики ОБ гриппозной этиологии применяются инактивированные гриппозные вакцины [17]. Введение гриппозной вакцины рекомендуется всем пациентам с высоким риском осложненного течения гриппа. К ним относятся:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболеваниями почек, крови, нервной системы (эпилепсия, миопатии и др.);
- лица с иммуносупрессией (включая ВИЧ и прием иммунодепрессантов);
- беременные;
- пациенты с морбидным ожирением (индекс массы тела $\geq 40 \text{ кг/м}^2$);
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа.

Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации – октябрь – первая половина ноября.

Неспецифическая профилактика ОБ включает в себя санитарно-гигиенические мероприятия: раннее выявление больных; применение медицинских иммунобиологических препаратов, разрешенные к применению и зарегистрированные на территории Российской Федерации в установленном порядке; гигиеническая обработка рук, туалет слизистых носа и ротоглотки, полоскание ротовой полости антисептическими растворами, избегание сквозняков, регулярные проветривания помещений, предотвращение контактов с больными лицами, своевременная изоляция заболевших пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ОБ, симптомами которого являются продуктивный кашель, одышка, свистящее дыхание, повышение температуры тела и общее недомогание, нуждаются в мукоактивной терапии. В случае нередкого сочетания продуктивного кашля с бронхообструктивным синдромом применяются комбинированные препараты, обладающие как муколитическим, так и бронходилатирующим эффектами (Аскорил).



Поступила / Received 07.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.10.2020

Принята в печать / Accepted 21.10.2020

Список литературы

- Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., File T.M.Jr., Musher D.M., Fine M.J. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):347–382. doi: 10.1086/313954.
- Wenzel R.P., Fowler A.A. 3rd. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2125–2130. doi: 10.1056/NEJMc061493.
- Albert R.H. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1345–1350. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2010/1201/p1345.html>.
- Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Острый бронхит. *Фарматека*. 2015;(14). Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/31936>.
- Knutson D., Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2002;65(10):2039–2044. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12046770>.
- Wark P. Bronchitis (acute). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1508. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26186368>.
- Meza R.A., Bridges-Webb C., Sayer G.P., Miles D.A., Traynor V., Neary S. The management of acute bronchitis in general practice: results from the Australian Morbidity and Treatment Survey, 1990–1991. *Aust Fam Physician*. 1994;23(8):1550–1553. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7980155>.
- Macfarlane J., Holmes W., Gard P., Macfarlane R., Rose D., Weston V. et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001;56(2):109–114. doi: 10.1136/thorax.56.2.109.
- Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub2.
- Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E., Cooper R.J., Hickner J.M., Hoffman J.R. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med*. 2001;134(6):521–529. doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00021.
- Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., Boulet L.P., Braman S.S., Brightling C.E. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1S):1S–23S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
- Зайцев А.А., Будорагин И.Е., Исаева Е.И., Ветрова Е.И., Тюшева В.В., Иванова Н.А. Фармакотерапия острого бронхита: расставляем приоритеты. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(1–2):44–49. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10008.
- Tackett K.L., Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract*. 2012;25(6):586–590. doi: 10.1177/0897190012460826.
- Hart A.M. Evidence-based diagnosis and management of acute bronchitis. *Nurse Pract*. 2014;39(9):32–39. doi: 10.1097/01.NPR.0000452978.99676.2b.
- Wadowsky R.M., Castilla E.A., Laus S., Kozy A., Atchison R.W., Kingsley L.A. et al. Evaluation of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults. *J Clin Microbiol*. 2002;40(2):637–640. doi: 10.1128/JCM.40.2.637-640.2002.
- Riffelmann M., Littmann M., Hülße C., Hellenbrand W., Wirsing von König CH. Pertussis: not only a disease of childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(37):623–628. doi: 10.3238/arztebl.2008.0623.
- Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *ПМЖ*. 2009;(23):1525. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Napravleniya_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciy.
- Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – summary. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl. 6):1–24. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x.
- Костенко Н.А., Камкин Е.Г., Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации, версия 4 от 27.03.2020. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73712452>.
- Bent S., Saint S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med*. 1999;107(1):62–67. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00167-9.
- Huang N., Morlock L., Lee C.H., Chen L.S., Chou Y.J. Antibiotic prescribing for children with nasopharyngitis (common colds), upper respiratory infections, and bronchitis who have health-professional parents. *Pediatrics*. 2005;116(4):826–832. doi: 10.1542/peds.2004-2800.
- Llor C., Moragas A., Bayona C., Morros R., Pera H., Cots J.M. et al. Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol. *BMC Pulm Med*. 2011;11:38. doi: 10.1186/1471-2466-11-38.
- Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub2.
- 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>.

25. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85–91. doi: 10.17116/terarkh2014861285-91.
 26. Клячкина И.Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. *ПМЖ*. 2012;(6):278. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_i_grippe/
 27. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410>.
-
- ## References
1. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., File T.M.Jr., Musher D.M., Fine M.J. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):347–382. doi: 10.1086/313954.
 2. Wenzel R.P., Fowler A.A. 3rd. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2125–2130. doi: 10.1056/NEJMc061493.
 3. Albert R.H. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1345–1350. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2010/1201/p1345.html>.
 4. Zaitsev A.A., Kulagina I.Ts. Acute bronchitis. *Farmateka = Farmateka*. 2015;(14). (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/31936>.
 5. Knutson D., Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2002;65(10):2039–2044. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12046770>.
 6. Wark P. Bronchitis (acute). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1508. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26186368>.
 7. Meza R.A., Bridges-Webb C., Sayer G.P., Miles D.A., Traynor V., Neary S. The management of acute bronchitis in general practice: results from the Australian Morbidity and Treatment Survey, 1990–1991. *Aust Fam Physician*. 1994;23(8):1550–1553. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7980155>.
 8. Macfarlane J., Holmes W., Gard P., Macfarlane R., Rose D., Weston V. et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001;56(2):109–114. doi: 10.1136/thorax.56.2.109.
 9. Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub2.
 10. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E., Cooper R.J., Hickner J.M., Hoffman J.R. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med*. 2001;134(6):521–529. doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00021.
 11. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., Boulet L.P., Braman S.S., Brightling C.E. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1S):1S–23S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
 12. Zaitsev A.A., Budoragin I.E., Isaeva E.I., Vetrova E.I., Tyusheva V.V., Ivanova N.A. Pharmacotherapy of Acute Bronchitis: Setting Priorities. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(1–2):44–49. (In Russ.) doi: 10.24411/0235-2990-2019-10008.
 13. Tackett K.L., Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract*. 2012;25(6):586–590. doi: 10.1177/0897190012460826.
 14. Hart A.M. Evidence-based diagnosis and management of acute bronchitis. *Nurse Pract*. 2014;39(9):32–39. doi: 10.1097/01.NPR.0000452978.99676.2b.
 15. Wadowsky R.M., Castilla E.A., Laus S., Kozy A., Atchison R.W., Kingsley L.A. et al. Evaluation of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults. *J Clin Microbiol*. 2002;40(2):637–640. doi: 10.1128/JCM.40.2.637-640.2002.
 16. Riffelmann M., Littmann M., Hülbe C., Hellenbrand W., Wirsing von König CH. Pertussis: not only a disease of childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(37):623–628. doi: 10.3238/arztebl.2008.0623.
 17. Zaitsev A.A. Trends of pharmacotherapy and prevention of acute respiratory viral infections. *RMZH = RMJ*. 2009;(23):1525. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Napravleniya_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infektsiy/
 18. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – summary. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl. 6):1–24. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x.
 19. Kostenko N.A., Kamkin E.G., Avdeyev S.N., Adamyan L.V., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19): interim guidelines, version 4 of March 27, 2020. (In Russ.) Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73712452/>
 20. Bent S., Saint S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med*. 1999;107(1):62–67. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00167-9.
 21. Huang N., Morlock L., Lee C.H., Chen L.S., Chou Y.J. Antibiotic prescribing for children with nasopharyngitis (common colds), upper respiratory infections, and bronchitis who have health-professional parents. *Pediatrics*. 2005;116(4):826–832. doi: 10.1542/peds.2004-2800.
 22. Llor C., Moragas A., Bayona C., Morros R., Pera H., Cots J.M. et al. Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol. *BMC Pulm Med*. 2011;11:38. doi: 10.1186/1471-2466-11-38.
 23. Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub2.
 24. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Clinical efficacy and safety of step-down azithromycin monotherapy in patients with community-acquired pneumonia in hospital settings. *Farmateka = Farmateka*. 2006;(16):66–72. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6667>.
 25. Zaitsev A.A., Okovityi S.V. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(12):85–91. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2014861285-91.
 26. Klyachkina I.L. Treatment of cough in ARVI and flu. *RMZH = RMJ*. 2012;(6):278. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_i_grippe/
 27. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410>.

Информация об авторе:

Зайцев Андрей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный пульмонолог Министерства обороны РФ, главный пульмонолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; Scopus Author ID: 56595458700; e-mail: a-zaitcev@yandex.ru

Information about the author:

Andrey A. Zaitsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Pulmonologist of the Ministry of Defence of the Russian Federation; Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital Named after Academician N.N. Burdenko; Federal State Budget Institution "Main Military Clinical Hospital Named after Academician N.N. Burdenko" of the Ministry of Defence of the Russian Federation; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; Scopus Author ID: 56595458700; e-mail: a-zaitcev@yandex.ru

Место препарата фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ

О.А. Цветкова✉, ORCID: 0000-0001-6546-3450, e-mail: oatsvetkova@mail.ru

О.О. Воронкова, ORCID: 0000-0002-4705-8037

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Целью статьи является определение места комбинированного бронхолитика фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ и рекомендаций по различным способам доставки.

Вопросы лечения обострений бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представляют интерес для врача-терапевта. И хотя подобное представление в последнее десятилетие потеряло большинство своих мрачных красок благодаря новой концепции диагностики и лечения больных, проблема оказания квалифицированной своевременной помощи в момент обострения остается острой и не всегда решаемой.

Часто основой лечения обострения БА и ХОБЛ является многократное назначение быстродействующего ингаляционного β_2 -агониста короткого действия или антихолинергического препарата или их комбинации, раннее назначение системных ГКС и ингаляции кислорода. Терапия обострений должна быть максимально безопасной для больных. Следование рекомендациям лечения обострения БА и ХОБЛ как на амбулаторном этапе, так и в стационаре позволяет значительно уменьшить частоту обострений БА и ХОБЛ.

Степень помощи, которую больной может получить дома, зависит от опыта врача и больного, а также от возможностей лекарственного и инструментального обеспечения. В идеале уровень пиковой скорости выдоха (ПСВ) должен являться мерой контроля над своим самочувствием и в ремиссии, и в обострении.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, фенотерол, ипратропия бромид, коморбидные заболевания, комбинированные бронхолитики короткого действия

Для цитирования: Цветкова О.А., Воронкова О.О. Место препарата фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2020;(17):35–39. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-35-39.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The value of the medicine fenoterol + ipratropium bromide in the treatment of exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Olga A. Tsvetkova✉, ORCID: 0000-0001-6546-3450, e-mail: oatsvetkova@mail.ru

Olga O. Voronkova, ORCID: 0000-0002-4705-8037

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The purpose of the article is to determine the place of the combined bronchodilator fenoterol + ipratropium bromide in the treatment of exacerbations of bronchial asthma, COPD and recommendations on various delivery methods.

The treatment of exacerbations of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is of interest to a general practitioner. Although this concept has lost most of its gloomy colors in the last decade thanks to the new concept of diagnosing and treating patients, the problem of providing qualified timely assistance at the time of an exacerbation remains acute and not always solvable.

Often the basis for the treatment of exacerbation of asthma and COPD is repeated administration of a fast-acting inhaled short-acting β_2 -agonist or an anticholinergic drug, or their combination, early administration of systemic corticosteroids and oxygen inhalation. Exacerbation therapy should be as safe as possible for patients. Following the recommendations for the treatment of asthma and COPD exacerbations both on an outpatient basis and in a hospital can significantly reduce the frequency of asthma and COPD exacerbations. Medical care that a patient can receive at home depends on the experience of the physician and the patient, as well as on the possibilities of medicine and instrumental provision. Ideally, the level of peak expiratory flow (PEF) should be a measure of control over one's well-being, both in remission and in an exacerbation.

Keywords: bronchial asthma, COPD, exacerbation, fenoterol, ipratropium bromide, comorbid diseases, short-acting combined bronchodilators

For citation: Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. The value of the medicine fenoterol + ipratropium bromide in the treatment of exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):35–39. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-35-39.

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

ВВЕДЕНИЕ

При обострениях бронхиальной астмы и ХОБЛ используют b2-агонисты короткого действия (2–4 вдоха каждые 20 мин в течение часа или через небулайзер 5 мг салбутамола или 1 мг фенотерола или 20–40 капель раствора ипратропия бромид + фенотерол). Холинолитики могут использоваться в качестве альтернативы, т. к. действие их более медленное и слабое. По данным исследований совместное использование холинолитиков (АХП) с b2-агонистами обеспечивает взаимно усиливающее действие этих препаратов, оказывает выраженный бронхолитический эффект. Добавление АХП к b2-агонистам усиливает их бронходилатационный эффект [1]. Сочетание взаимодополняющих компонентов позволяет получить выраженный бронхолитический эффект при использовании вдвое меньшей дозы фенотерола (50 мкг), что сводит к минимуму вероятность нежелательных эффектов (как правило, они возникают только при передозировке). Благодаря этому ипратропия бромид + фенотерол можно назначать и пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Многие пациенты с поздней нейтрофильной БА предпочитают использовать для облегчения симптомов именно ипратропия бромид + фенотерол. Особенности нейтрофильной БА являются пожилой возраст пациентов (как правило, но не всегда), повышенная потливость, гипергидроз ладоней, частое сочетание с язвенной болезнью, преобладание приступов в ночные и утренние часы, нередко продуктивный кашель со слизистой пенистой мокротой, выраженная реакция на неспецифические провоцирующие факторы (физическая нагрузка, холодный воздух, резкие запахи), симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы – склонность к брадикардии, гипотонии и нарушениям ритма. При признаках обострения нейтрофильной БА представляется оптимальным использование ипратропия бромида + фенотерол, воздействующего на тонус парасимпатической системы и содержащего малые дозы b2-агониста короткого действия. Ипратропия бромид + фенотерол является эффективным препаратом при лечении бронхиальной астмы в сочетании с ХОБЛ¹ [2–6]. При БА фенотерол + ипратропия бромид (Астмасол-СОЛОфарм) в ингаляциях не должен рекомендоваться для постоянного применения в качестве базисной терапии. В период обострения его используют как один из препаратов первого выбора в сочетании с базисной терапией ИКС, а в период ремиссии можно использовать по потребности для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, контактом с аллергеном. Было показано, что комбинация ипратропия бромида + фенотерол у больных ХОБЛ и БА в первый же день приводила к выраженному бронхорасширяющему эффекту. Сравнение результатов как разового применения, так и длительного лечения салбутамолом и комбинацией ипратропия бромид + фенотерол у пациентов с

бронхообструктивными заболеваниями выявило преимущество комбинированного препарата, который продемонстрировал лучшую эффективность (уменьшение кашля, одышки в дневное и ночное время, предотвращение эпизодов бронхоспазма, уменьшение потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитика и более высокий комплаенс пациентов [6]. При его использовании реже отмечаются побочные эффекты, потому что доза b2-агониста в этом препарате вдвое меньше, чем в стандартных ингаляторах; при этом сочетание двух лекарственных средств потенцирует действие друг друга. Фенотерол начинает действовать через 4 мин, максимум действия наблюдается через 45 мин, продолжительность действия составляет 5–6 ч. Ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) можно использовать и в виде раствора для небулайзера в форме выпуска 0,25 + 0,5 мг/мл на 20 мл [7]. Абсолютным показанием для небулайзерной терапии является невозможность доставки препарата в дыхательные пути никаким другим ингаляционным устройством [8, 9]. Небулайзерные ингаляции раствора ипратропия бромида + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) широко используют в интенсивной терапии пациентов с обострениями бронхиальной астмы и ХОБЛ любой тяжести, а также назначают для планового лечения в случаях, когда пациенты не могут полноценно использовать или им противопоказан дозированный ингалятор (маленькие дети, пациенты преклонного возраста [10–13]. Наличие двух форм выпуска препарата позволяет подобрать доставку препарата индивидуально для каждого пациента. Показания для применения раствора ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) через небулайзер возникают в случаях необходимости применения высоких доз бронхолитиков, затруднения координации вдоха и впрыскивания лекарства из ДАИ, при ОФВ1 < 1 л или при субъективном предпочтении небулайзера. Ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) удобен для применения как в клинической, так и в амбулаторной практике. Высокий уровень безопасности ипратропия бромида + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) делает возможным его широкое использование и у детей младшего возраста, и у пожилых пациентов [14–18].

Применение ипратропия бромида + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) показало его высокую эффективность и безопасность в т. ч. у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

По современным рекомендациям короткодействующие бронходилататоры назначаются больным с ХОБЛ и БА только во время обострения, при остро возникшем приступе удушья приступа бронхиальной астмы как скорпомощные препараты; как базисная терапия они не применяются – это является ошибкой.

Данный клинический случай продемонстрирует показания для назначения ипратропия бромида + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм).

¹ Diagnosis and Management of Difficult to treat and Severe Asthma. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. Available at: <https://ginasthma.org/severeasthma>.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Больной Б. находился в отделение пульмонологии с 01.10.19 по 10.10.19. с диагнозом:

Основное сочетанное заболевание. 1. Хроническая обструктивная болезнь легких, смешанный фенотип, GOLD3, обострение. 2. Бронхиальная астма, персистирующая, тяжелого течения, неконтролируемая.

Осложнения. Бронхоэктазия. Постпневмонический пневмофиброз верхней доли левого легкого. Вентиляционные нарушения по смешанному типу с преобладанием обструкции 3-й ст. тяжести.

Сопутствующие заболевания. ИБС, стенокардия П ФК. Гипертоническая болезнь III ст., риск ССО 4. Нарушение ритма: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия. Дислипидемия.

При поступлении: жалобы на одышку при небольшой физической нагрузке (спокойная ходьба 20 м), затрудненное дыхание, приступообразный кашель со скудной трудноотделяемой мокротой, беспокоящий и в ночные, и в дневные часы.

История заболевания: С четырех лет диагностирована бронхиальная астма, неоднократно лечился в стационарах, обучался в лесной школе. Курит с 10 лет, с 20 лет – по 1 пачке сигарет в день, в течение года – по 10 сигарет в день (индекс курильщика более 60 пачка/лет).

В течение многих лет привычный «кашель курильщика», не снижающий качество жизни. В 2009 г. впервые появилась одышка при привычных физических нагрузках. С осени 2011 г. наблюдается в клинике госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Последняя госпитализация в пульмонологическое отделение ГТК – в 2018 г. В анализе крови уровень Ig E – 214,42 МЕ/мл. Функция внешнего дыхания: ЖЕЛ – 2,20 л (57,01%), ОФВ₁ – 1,02 л (34,42%), индекс Тиффно – 46,49; генерализованная обструкция; положительная проба с беротеком 200 мкг (КБД 19%, прирост по ОФВ₁ 200 мл). В клинике проводилась терапия метипредом 8 мг/сут, форадилом, пульмикортом, впервые использовал ингаляции ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) через небулайзер с эффектом, спиривой. Амбулаторно принимал форадил-комби 12/400 мкг 2 р/сут, спириву. Постепенное ухудшение с весны 2019 г., когда без видимых причин стала более выраженной одышка при физической нагрузке, снизилась толерантность к физической нагрузке, участились приступы затрудненного дыхания, кашель со скудной, трудноотделяемой скудной мокротой. С этого времени увеличил прием форадила-комби до 3 раз в сутки. С августа приступы затрудненного дыхания стали более выраженными. Ситуационно принимал ингаляции ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) с кратковременным эффектом. С 19.09.19 по 01.10.19 находился в отделении пульмонологии в связи с обострением БА.

Диагностическая оценка. При поступлении: общее состояние средней тяжести. Дыхание через нос свободное. ЧД 20 в минуту. SatO₂ 96%. Перкуторный звук легочный с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание

ослабленное, везикулярное, рассеянные сухие хрипы в обоих легких. Тоны сердца звучные, ритм правильный. ЧСС = Ps = 78 уд./мин. АД 115/80 мм рт. ст. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. Нижний край печени у реберной дуги. Дизурии нет. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Очаговой симптоматики нет.

Общий анализ крови от 04.10.2019: гемоглобин 137 г/л; цветовой показатель 0,88; эритроциты $4,66 \times 10^{12}/л$; тромбоциты $424 \times 10^9/л$; лейкоциты $13 \times 10^9/л$; базофилы $0,06 \times 10^9/л$; базофилы 0,4%; лимфоциты 26%; лимфоциты $2,2 \times 10^9/л$; эозинофилы $0,3 \times 10^9/л$; эозинофилы 2%; моноциты 13%; моноциты $0,9 \times 10^9/л$; нейтрофилы $9,4 \times 10^9/л$; Нейтрофилы 72,1%; палочкоядерные 1%; сегментоядерные 59%; СОЭ 13 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 04.10.2019: альбумин: 43,5 г/л; белок общий: 72,4 г/л; калий: 4,6 ммоль/л; магний: 0,87 ммоль/л; АЛТ: 15 ед/л; АСТ: 18 ед/л; ГГТ: 41 ед/л.

ЭКГ (в 12 отведениях) 2–3-канальным электрокардиографом от 01.10.2019: Заключение: Синусовый ритм с ЧСС 66–67 в минуту. При сравнении с ЭКГ от 24.09.2019 – без динамики.

ФВД от 09.10.19. Нарушение вентиляции легких по смешанному типу с преобладанием обструктивных нарушений. Выраженные обструктивные нарушения. ОФВ₁ = 45%. Генерализованная обструкция. ЖЕЛ снижена до 73% от должного. При сравнении с 02.10.19 (через неделю на фоне терапии) положительная динамика в виде увеличения всех показателей. ЖЕЛ 2,81 л, 73,38%; ОФВ₁ 1,33 л, 45,11%, ОФВ₁/ФЖЕЛ = 47%; МОС₂₅ = 18%, МОС₅₀ = 17%, МОС₇₅ = 18%.

Терапевтическая оценка. В стационаре проводилось лечение форадилом-комби 12/400 2 р/сут, пульмикорт и ипратропия бромид + фенотерол через небулайзер, лазолван, цефтриаксон, конкор, лизиноприл, индапамид, Л-тироксин, оmez.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось. Кашель редкий, меньшей интенсивности. Значительно уменьшилась одышка, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Эпизоды затрудненного дыхания не рецидивируют. Над легкими при форсированном выдохе выслушиваются сухие хрипы. При повторном исследовании ФВД отмечается положительная динамика через 7 дней терапии. Больного много лет беспокоило при ухудшении состояния прогрессирование одышки, увеличении количества мокроты, в связи с чем пациент использовал препарат беродуал, однако недавно начал приобретать более доступный препарат ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм). Со слов больного, какой-либо разницы в эффекте терапии не отметил, оценил удобство использования препарата.

Рекомендации

- форадил-комби 12/400 мкг 2 раза в день,
- спирива-респимат 2,5 мкг 2 ингаляции днем,
- при неотложном состоянии – небулайзерные ингаляции: ипратропия бромид + фенотерол по 2 ампулы + физиологический раствор по 1 ампуле 3 раза в день, суспензия пульмикорт 0,5 мг/мл по 1–2 небуле 2 раза в день,

- вакцинопрофилактика: Превенар 13 – однократно, Пневмо 23 1 раз в 5 лет (сначала вводится Превенар 13, затем, не менее чем через 8 нед. – Пневмо 23),
- ежегодная противогриппозная вакцинация в осеннее время,
- кардиологическая терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере данного клинического примера можно говорить о необходимости рекомендаций приема короткодействующих бронходилататоров

для купирования респираторных симптомов ипратропия бромидом и фенотеролом в форме раствора для небулайзера, несмотря на постоянный фоновый прием базисной терапии пролонгированных М-холинолитиков и бета-агонистов [19], и о возможности рекомендовать полноценное замещение терапии купирования респираторных симптомов ипратропия бромидом и фенотеролом (Астмасол-СОЛОфарм) в форме раствора для небулайзера.



Поступила / Received 29.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 12.10.2020
Принята в печать / Accepted 12.10.2020

Список литературы

- Петров В.И., Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Лекарственная терапия бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. *Клиническая медицина*. 2012;90(3):59–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18044929>.
- Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. *РМЖ*. 2000;(4):166–173. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Simpatomimetiki_pri_tyaghelelom_obostrenii_bronhialnoy_astmy/.
- Авдеев С.Н. Новая бесфреоновая технология ингаляционной терапии. *Consilium Medicum*. 2005;7(1). Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/pulmo/05_01/27.shtml.
- Самойленко В.А. Влияние различных видов ингаляционных устройств на эффективность лечения бронхиальной астмы. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012;(1):6–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17696603>.
- Степанян И.Э. Комбинированная бронхорасширяющая терапия при обострении хронических бронхообструктивных заболеваний и остро-развившемся бронхообструктивном синдроме. *Consilium Medicum* 2012;(11):5–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20212775>.
- Шмелев Е.И. Бесфреоновые жидкостные ингаляторы в лечении обструктивных заболеваний легких. *РМЖ*. 2002;23:1063–1065. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Besfreonovye_ghidkostnye_ingalyatory_v_lechenii_obstruktivnyh_zabolevaniy_legkih/.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;(6):11–24. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- Janson C., Malinovski A., Amaral A.F.S., Accordini S., Bousquet J., Buist A.S. et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900561. doi: 10.1183/13993003.00561-2019.
- Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. *Lancet*. 1997;350(Suppl 2):18–23. doi: 10.1016/s0140-6736(97)90032-5.
- Huchon G., Hofbauer P., Cannizzaro G., Iacono P., Wald F. Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO. *Eur Respir J*. 2000;15:663–669. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15d07.x.
- Kässner F., Hodder R., Bateman E.D. A review of ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide (Berodual®) delivered via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2004;64(15):1671–1682. doi: 10.2165/00003495-200464150-00005.
- Maesen F.P., Greefhorst L.P., Smeets J.J., Wald F., Cornelissen P.J.G. Therapeutic equivalence of a novel HFA134a-containing metered-dose inhaler and the conventional CFC inhaler (Berodual) for the delivery of a fixed combination of fenoterol/ipratropium bromide. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study in patients with asthma. *Respiration*. 1997;64(4):273–280. doi: 10.1159/000196686.
- Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med*. 2011;6(16):15–20. doi: 10.4147/HTR-111615.
- Rodrigo C., Rodrigo G. How often should beta-agonists be administered? *Chest*. 1998;113(5):1427–1428. doi: 10.1378/chest.113.5.1427.
- Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000;320:1368–1373. doi: 10.1136/bmj.320.7246.1368.
- Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol*. 2008;104(2):94–103. doi: 10.1152/jappphysiol.00329.2007.
- Vincken W., Bantje T., Middle M.V., Gerken F., Moonen D. Long-Term Efficacy and Safety of Ipratropium Bromide plus Fenoterol via Respimat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) versus a Pressurized Metered-Dose Inhaler in Asthma. *Clin Drug Invest*. 2004;24(1):17–28. doi: 10.2165/00044011-200424010-00005.
- Визель А.А., Визель И.Ю. 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.

References

- Petrov V.I., Lopuhova V.A., Tarasenko I.V. Drug therapy for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: evidence-based medicine and real clinical. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2012;90(3):59–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18044929>.
- Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Sympathomimetics for severe exacerbation of bronchial asthma. *RMZH = RMJ*. 2000;(4):166–173. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Simpatomimetiki_pri_tyaghelelom_obostrenii_bronhialnoy_astmy/.
- Avdeev S.N. New freon-free technology of inhalation therapy. *Consilium Medicum*. 2005;7(1). (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/pulmo/05_01/27.shtml.
- Samoylenko V.A. Influence of different types of inhalation devices on the effectiveness of treatment of bronchial. *Atmosfera. Pulmonologiya i allergologiya*. 2012;(1):6–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17696603>.
- Stepanian I.E. Combined bronchodilator therapy for exacerbation of chronic bronchoobstructive diseases and acute bronchoobstructive syndrome. *Consilium Medicum* 2012;(11):5–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20212775>.
- Shmelev E.I. Freon-free liquid inhalers in the treatment of obstructive pulmonary. *RMZH = RMJ*. 2002;23:1063–1065. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Besfreonovye_ghidkostnye_ingalyatory_v_lechenii_obstruktivnyh_zabolevaniy_legkih/.
- Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2014;(6):11–24. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- Janson C., Malinovski A., Amaral A.F.S., Accordini S., Bousquet J., Buist A.S. et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900561. doi: 10.1183/13993003.00561-2019.
- Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. *Lancet*. 1997;350(Suppl 2):S118–S123. doi: 10.1016/s0140-6736(97)90032-5.
- Huchon G., Hofbauer P., Cannizzaro G., Iacono P., Wald F. Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO. *Eur Respir J*. 2000;15:663–669. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15d07.x.
- Kässner F., Hodder R., Bateman E.D. A review of ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide (Berodual®) delivered via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2004;64(15):1671–1682. doi: 10.2165/00003495-200464150-00005.
- Maesen F.P., Greefhorst L.P., Smeets J.J., Wald F., Cornelissen P.J.G. Therapeutic equivalence of a novel HFA134a-containing metered-dose

- inhaler and the conventional CFC inhaler (Berodual) for the delivery of a fixed combination of fenoterol/ipratropium bromide. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study in patients with asthma. *Respiration*. 1997;64(4):273–280. doi: 10.1159/000196686.
13. Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med*. 2011;6(16):15–20. doi: 10.4147/HTR-111615.
 14. Rodrigo C., Rodrigo G. How often should beta-agonists be administered? *Chest*. 1998;113(5):1427–1428. doi: 10.1378/chest.113.5.1427.
 15. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000;320:1368–1373. doi: 10.1136/bmj.320.7246.1368.
 16. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol*. 2008;104(2):94–103. doi: 10.1152/japplphysiol.00329.2007.
 17. Vincken W., Bantje T., Middle M.V., Gerken F., Moonen D. Long-Term Efficacy and Safety of Ipratropium Bromide plus Fenoterol via Respimat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) versus a Pressurised Metered-Dose Inhaler in Asthma. *Clin Drug Investig*. 2004;24(1):17–28. doi: 10.2165/00044011-200424010-00003.
 18. Videl A.A., Videl 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.

Информация об авторах:

Цветкова Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, 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. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: oatsvetkova@mail.ru

Воронкова Ольга Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, 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. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Information about the authors:

Olga A. Tsvetkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: oatsvetkova@mail.ru

Olga O. Voronkova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Использование телемедицины при лечении тяжелой внебольничной пневмонии в Красноярском крае

Н.В. Гордеева^{1,2✉},
e-mail: natagorday@yandex.ru
И.В. Демко^{1,2}

Е.Е. Корчагин²
И.А. Соловьева^{1,2}
А.Ю. Крапошина^{1,2}

М.Г. Мамаева^{1,2}
Е.А. Вербицкая¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

Резюме

Введение. В связи с особенностями Красноярского края (огромная территория, низкая плотность населения, различный уровень развития здравоохранения в районах, кадровый дефицит) возникла потребность повышения доступности и качества медицинской помощи районным пациентам. Для этого с 2016 г. в рамках Региональной телемедицинской системы начал функционировать онлайн-мониторинг для пациентов с тяжелой пневмонией, обеспечивающий полноценную курацию пациентов со всего края.

Цель. Оценить результаты работы РТС по мониторингу пациентов с тяжелой пневмонией.

Материалы и методы. Было проанализировано 770 случаев тяжелых внебольничных пневмоний, зарегистрированных в РТС с 2016 по 2018 г. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью вариационной статистики с использованием пакета программ «Excel-7». Для всех величин принимался во внимание минимальный уровень значимости (p) 0,05.

Результаты. Фактором риска тяжелого течения являлся мужской пол. Среди коморбидной патологии преобладали сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания, сахарный диабет, алкоголизм, ВИЧ-инфекция. Отсутствие вакцинации от гриппа у 97% пациентов в 4,5 раза учащало летальные исходы. Наибольшая потребность в консультативной помощи возникла у центральных районных больниц малой мощности. Большинство пациентов внесены в систему в первые сутки госпитализации, а консультированы пульмонологом ККБ в течение 2 ч. Санитарной авиацией ККБ эвакуировано 174 пациента, необходимость вылетов снизилась в 3,5 раза. Основными ошибками районных больниц при ведении пациентов являлись нерациональный подбор антибактериальных препаратов, объема дезинтоксикационной терапии, позднее начало противовирусной терапии и ИВЛ, отсутствие назначения антикоагулянтов.

Заключение. Наряду с наличием сопутствующей патологии, на исход ВП влияет качество медицинской помощи, которое зависит от профессиональной подготовки медицинских работников, преемственности в работе районных медицинских учреждений и санитарной авиации, что вызывает трудности, учитывая особенности региона. РТС позволяет решить данную проблему при минимальных затратах.

Ключевые слова: тяжелая пневмония, телемедицина, региональная медицина, телемониторинг, факторы риска

Для цитирования: Гордеева Н.В., Демко И.В., Корчагин Е.Е., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Мамаева М.Г., Вербицкая Е.А. Использование телемедицины при лечении тяжелой внебольничной пневмонии в Красноярском крае. *Медицинский совет.* 2020;(17):40–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-40-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Using of telemedicine in treatment of severe community-acquired pneumonia in Krasnoyarsk state

Natalia V. Gordeeva^{1,2✉},
e-mail: natagorday@yandex.ru
Irina V. Demko^{1,2}

Egor E. Korchagin²
Irina A. Soloveva^{1,2}
Angelina Yu. Kraposhina^{1,2}

Marina G. Mamaeva^{1,2}
Elena A. Verbitskaya¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. Due to the peculiarities of the Krasnoyarsk krai (a huge territory, low population density, different levels of health development in the districts, personnel shortage), there is a need to increase the availability and quality of medical care to district patients. For this purpose, since 2016, the Regional telemedicine system has started functioning online monitoring for patients with severe pneumonia, which provides full-fledged curation of patients from all over the region.

Objective. To evaluate the results of RTS monitoring of patients with severe pneumonia.

Materials and methods. 770 cases of severe community-acquired pneumonia registered in RTS from 2016 to 2018 were analyzed. Statistical data processing was performed using variational statistics using the “Excel-7” software package. For all values, the minimum significance level (p) of 0.05 was taken into account.

Results. The risk factor for severe flow was male. Among comorbid diseases, cardiovascular and bronchopulmonary diseases, diabetes, alcoholism and HIV infection prevailed. The lack of flu vaccination in 97% of patients increased the number of deaths by 4.5

times. The greatest need for consultation arose in the Central district hospitals of low capacity. The majority of patients are registered in the system on the first day of hospitalization and are consulted by a pulmonologist of the Regional clinical hospital within 2 hours. Air ambulance of the Regional clinical hospital evacuated 174 patients, the need for flights decreased by 3.5 times. The main mistakes of district hospitals in the management of patients were the irrational selection of antibacterial drugs, the volume of detoxification therapy, the late start of antiviral therapy and ventilators, and the lack of prescription of anticoagulants. **Conclusions.** Along with the presence of comorbidities, the outcome of the EAP is affected by the quality of medical care, which depends on the professional training of medical workers, continuity in the work of regional medical institutions and air ambulance, which causes difficulties, given the specifics of the region. RTS allows you to solve this problem at minimal cost.

Keywords: severe community-acquired pneumonia, telemedicine, regional monitoring, telemonitoring, risk factors

For citation: Gordeeva N.V., Demko I.V., Korchagin E.E., Soloveva I.A., Kraposhina A.Yu., Mamaeva M.G., Verbitskaya E.A. Using of telemedicine in treatment of severe community-acquired pneumonia in Krasnoyarsk state. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):40–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-40-49.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вытянувшийся с севера на юг на 3 тыс. км вдоль одной из крупнейших сибирских рек Енисея, Красноярский край является одним из наиболее крупных регионов России как по площади, так и по своему промышленному и политическому потенциалу [1]. Плотность населения 1,22 на 1 км². Значительная ее часть расположена в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях. В силу своей большой протяженности с юга на север регион отличается большим разнообразием и контрастностью природно-географических и социально-экономических условий развития отдельных территорий, резким различием в структуре их экономики, эффективности производства, демографических процессов и ресурсов здравоохранения [2–4].

В настоящее время в состав края входят 44 административных района, 27 городов различного подчинения, 20 поселков городского типа, 460 сельских советов, 1 697 сельских населенных пунктов. Особенностью края является то, что 80% населения проживает южнее р. Ангары на территории 10% площади края. Численность постоянного населения Красноярского края на 1 января 2018 г. составила 2 876 360 человек и за год увеличилась на 1 059 человек (на 0,04%). В городской местности проживает 2 226 476 человек (77% населения), в сельской – 649 884 человека (23%). За год горожан стало больше на 6 398 человек (на 0,29%), число сельчан, напротив, сократилось на 5 339 человек (на 0,81%) [5, 6].

Сложившаяся экономическая ситуация на сегодняшний день имеет целый ряд проблем, одной из которых является ограниченность финансирования учреждений здравоохранения, что существенно затрудняет оснащение удаленных от центра медицинских организаций не только современным медицинским оборудованием, но и высококвалифицированными кадрами [6–10]. Востребованность медицинских инноваций сегодня необычайно высока. Развитие медицинских технологий входит в перечень приоритетных направлений науки России. Планомерное развитие медицинской науки – это основа обеспечения качества здоровья населения и прироста демографических показателей. Развитие же сферы здравоохранения подразумевает переход на новый техно-

логический уровень, который возможен только при условии инновационного подхода к лечебно-диагностическому и организационно-управленческому процессам [8, 11, 12]. Современное реформирование системы здравоохранения в РФ требует внедрения информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) в деятельность медицинских учреждений [6, 13–16]. Стратегия использования телемедицины в направлении оказания консультативной медицинской помощи на далекие расстояния наглядно показала экономическую эффективность и продемонстрировала свою жизнеспособность в высокоразвитых странах. Следует отметить, что внедрение ИКТ актуально для всего мира, и Россия может использовать накопленный зарубежный опыт [17–20]. В США телемедицина пропагандируется как решение для преодоления барьеров доступа к медицинским услугам, с которыми сталкиваются сельские пациенты. Почти 60 млн американцев, живущих в сельских районах, не обеспечены квалифицированными врачами. Усугублением этой проблемы нехватки врачей является тот факт, что услуги должны предоставляться пациентам в широкой географической области [10, 20–22]. Так, в штате Калифорния благодаря внедрению телемедицины удалось добиться высоких результатов в области нейрохирургии: данная система в течение 60 мин позволяет проводить онлайн-консультации специалистов для районов, где до того неотложная нейрохирургическая помощь была недоступна. Широкое внедрение телемедицинских систем позволяет наиболее рационально и экономически эффективно использовать интеллектуальный потенциал медицинских учреждений области (края) [13, 23, 24].

Сам термин «телемедицина», согласно положению федерального закона, определен достаточно четко: это «медицинская помощь с применением телемедицинских технологий», а «телемедицинские технологии», соответственно, это «информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и (или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента» [25, 26]. Всемирная организа-

ция здравоохранения с 1997 г. трактует термин «телемедицина» как «предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими ИКТ для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах развития местных сообществ» [25]. Европейская комиссия определяет телемедицину более конкретно: «Телемедицина — это оперативный удаленный доступ к услугам медицинских специалистов с помощью ИКТ вне зависимости от того, где пациент или где хранится соответствующая информация». Американская ассоциация телемедицины (American Telemedicine Association, ATA) описывает телемедицину как «использование медицинской информации, предоставленной одной стороной другой стороне с помощью электронных средств коммуникации, для улучшения состояния здоровья пациентов» [27]. Эти три определения позволяют сделать вывод о наличии трех характеристик телемедицины: повышение качества здравоохранения, использование ИКТ и удаленный доступ» [27, 28].

В связи с огромной территориальной протяженностью Красноярского края, низкой плотностью населения, различным уровнем развития здравоохранения в районах и кадровым дефицитом, в нашем крае тоже остро стал вопрос повышения доступности и качества оказания медицинской помощи всем пациентам независимо от места их проживания [13, 29]. Для этого были разработаны и внедрены в практику онлайн-мониторинги для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), острым коронарным синдромом (ОКС) и тяжелой пневмонией, обеспечивающие полноценную курацию пациентов со всего края по данным патологиям уже на протяжении нескольких лет [7, 30]. В 2014 г. были запущены мониторинги для пациентов с ОНМК и ОКС, с 2016 г. в практику внедрен мониторинг для пациентов с тяжелой пневмонией.

Цель исследования: оценить результаты работы РТС по мониторингу пациентов с тяжелой пневмонией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Красноярском крае в рамках развития Региональной телемедицинской системы созданы инструменты для организации совместного динамического наблюдения пациентов лечащим врачом и врачом-консультантом. Все модули построены на основе единой информационной модели, состоящей из моделей пациента и врача. Информационная модель пациента включает множество паспортных данных — P и множество данных о случаях обращения или осмотрах пациента — T :

$$P = \{P, T\}.$$

Паспортные данные описывают возраст пациента, место проживания, характер работы и др. Кроме того, в паспортные данные могут быть вынесены значимые для

конкретной нозологии медицинские показатели. Каждый случай обращения или осмотра T описывается множеством медицинских данных — M , данными о группе риска — G и множеством консультаций — C , проведенных по данному случаю обращения:

$$T = \{M, G, C\}.$$

Медицинские данные содержат формализованную часть, заполняемую на основе шаблонов и пополняемых в процессе работы системных справочников, а также информацию, представленную в свободном текстовом формате. Шаблоны для заполнения формализованной части создаются средствами системы, могут дополняться и редактироваться с помощью специализированного редактора.

Медицинские данные заполняются для каждого осмотра пациента лечащим врачом. Система автоматически определяет группу риска пациента на основе балльного скрининга B , учитывающего наличие факторов риска по показателям, входящим в формализованную часть медицинских данных:

$$G = \begin{cases} \text{высокая (крайне тяжелая), если } B > B_{\max}, \\ \text{средняя (средней степени тяжести), если } B_{\min} < B < B_{\max}, \\ \text{низкая (тяжелая), если } B < B_{\min}, \end{cases}$$

где $B = \sum b_i$, b_i — оценка в баллах i -го фактора риска. В РТС для одной нозологии могут применяться несколько методик для расчета группы риска.

Информационная модель врача включает его регистрационные данные в системе R и права L :

$$D = \{R, L\}.$$

Регистрационные данные представлены сведениями из Регионального регистра медицинских работников. Права назначаются в соответствии с ролью врача: лечащий врач, консультант межрайонного центра, консультант краевого уровня.

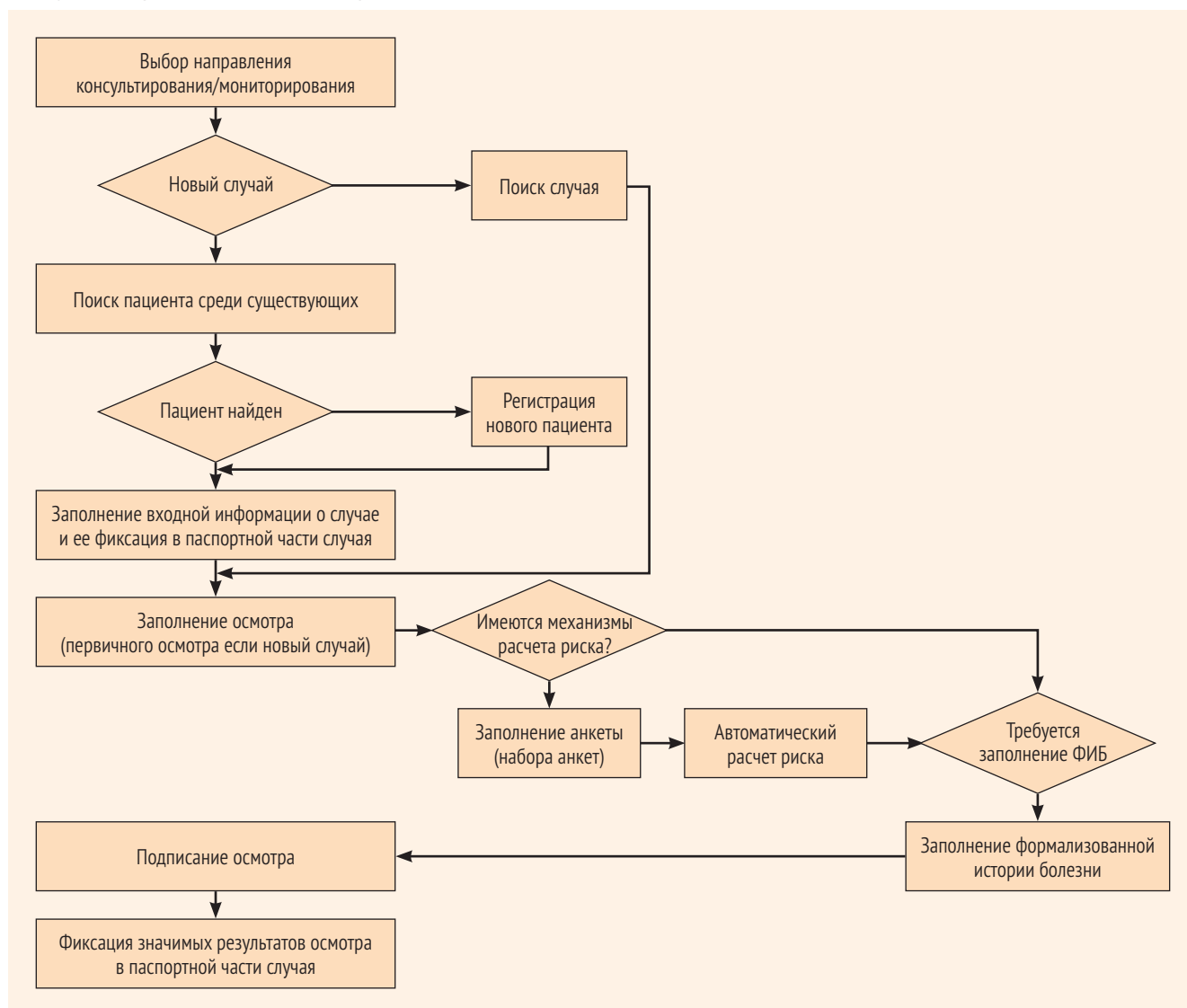
Алгоритм работы лечащего врача в системе представлен на рис. 1.

В процессе совместной работы лечащего врача и врача-консультанта создается электронная история болезни пациента как набор эпизодов, представленных заполненными фрагментами шаблонов и проведенных консультаций. Каждый фрагмент имеет статус ознакомления с ним врача-консультанта. Для врача система автоматически формирует текстовый вариант истории болезни из хронологически упорядоченных эпизодов.

РТС информационно поддерживает как трехуровневую систему оказания медицинской помощи: районная больница — межрайонный центр — клинический уровень; так и двухуровневую систему: районная больница — клинический уровень, распределяя соответствующим образом роли и права пользователей системы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью вариационной статистики с использованием пакета программ «Excel-7». Для всех величин принимался во внимание минимальный уровень значимости (p) 0,05.

Рисунок 1. Алгоритм работы лечащего врача в РТС
Figure 1. Algorithm of the attending physician's work with RTS



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. в системе зарегистрировано 770 случаев тяжелых внебольничных пневмоний, по которым регулярно проводились консультации. Распределение по годам выглядит следующим образом: в 2016 г. – 294 пациента, 2017 г. – 240 человек, 2018 г. – 236 больных. Среди всех пациентов, введенных в систему, преобладают мужчины – 440 (57,14 ± 1,78%) случаев, женщин было 330 (42,86 ± 1,78%). Медиана возраста пациентов составила 57 (40; 68) лет. Мужчины были несколько моложе – 55 (42; 60) лет, в отличие от женщин – 58 (39; 73) лет, но достоверных различий получено не было ($p = 0,7$). Различий в возрасте по годам также выявлено не было: медиана возраста в 2016 г. – 56 (39; 67), в 2017 г. – 59 (42; 70), в 2018 г. – 56 (40; 68) лет.

За время работы системы заявки на оказание консультативной помощи подали 70 медицинских организаций. Из них только 9 – межрайонные больницы, представ-

ляющие собой многопрофильные стационары, имеющие выделенные койки пульмонологического профиля для лечения пациентов с патологией бронхолегочной системы. Остальные медицинские организации районного уровня имеют койки терапевтического профиля. Данные медицинские учреждения находятся на различном расстоянии от регионального центра, так, некоторые из них расположены на расстоянии 40–50 км, а другие – на расстоянии более 2 500 км, при этом подавляющее их количество приходится на больницы малой (до 100 коек) мощности с числом обслуживаемого населения менее 20 000 жителей. На расстоянии более 400 км от краевого центра проживает 570 509 человек. Потребность в консультативной помощи зависит от мощности больницы: центральные районные больницы концентрируют у себя тяжелых пациентов, поэтому у этих учреждений выше потребность в консультативной помощи.

В тяжелых случаях, когда оказать помощь на расстоянии невозможно, к работе системы подключается сани-

тарная авиация ККБ. В результате таких заочных консультаций было сформировано 174 задания на эвакуацию пациентов с тяжелой пневмонией. В 2016 г. санитарной авиацией было доставлено в региональный центр 104 пациента, в 2017 г. – 42 человека, в 2018 г. – 28 больных. С помощью системы мониторинга, благодаря своевременно оказанной консультативной помощи, удалось снизить долю экстренных вызовов санитарной авиации, а также сократить время оформления заявки в случае необходимости транспортировки пациента в краевой центр за счет четкого понимания обоснованности осуществления санитарного рейса. Так, в 2016 г. из 104 доставленных пациентов диагноз «пневмония» не подтвердился у 10 человек: 1 пациент был с инфекционным эндокардитом, 2 – с пиелонефритом, 3 – с ОРВИ, 1 – с канцероматозом легких, 1 – с бронхиальной астмой, 1 – с острым гнойным эпидуритом, 1 – с гиперчувствительным пневмонитом. В 2017 г. из 42 доставленных пациентов диагноз «пневмония» не подтвердился у 2 пациентов: 1 пациент был с идиопатическим фиброзом легких, 1 – с плевритом. В 2018 г. из 28 человек диагноз «пневмония» был снят у 5 человек: 1 пациент был с митральным пороком сердца, 2 – с тромбоэмболией легочной артерии, 2 пациента – с раком легких. Несомненно, все вышеперечисленные случаи были не просты в диагностике, и без использования дополнительных методов обследования, уровня краевой клинической больницы поставить диагноз было затруднительно.

Значительный вклад в неблагоприятный исход ВП вносят эпидемические вспышки гриппа A(H1N1) и отсутствие стартовой противовирусной терапии. По данным литературы, летальность у больных с поражением легких при пандемическом гриппе A(H1N1)pdm09 в 2009 г. составила 10,4%, а у больных с сопутствующей патологией – 30% [5]. Ситуация в районах с вакцинацией против гриппа на сегодняшний день, по данным системы мониторинга, остается крайне неблагоприятной, так, из 770 пациентов вакцинировано от гриппа всего 22 человека (2,86% ± 0,6). Летальность от пневмонии в группе пациентов, которой не проводилась сезонная вакцинация против гриппа, составила 18,31%, в группе своевременно иммунизированных – 4,55%. Значительно более благоприятная ситуация складывается с назначением стартовой противовирусной терапии, так, по данным нашей системы, в 38,96% случаев была назначена противовирусная терапия, из них 69,35% в первые сутки от начала заболевания, 10,33% на вторые сутки, в 6,33% на третьи сутки.

Наиболее частыми предикторами летальных исходов при тяжелом течении пневмонии также является наличие коморбидной патологии. Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у больных с тяжелой внебольничной пневмонией в системе зарегистрированы сердечно-сосудистые заболевания, заболевания бронхолегочной системы, патология эндокринной системы (сахарный диабет), алкоголизм и ВИЧ-инфекция. В структуре патологии сердечно-сосудистой системы наиболее часто встречались гипертоническая болезнь, ишемиче-

ская болезнь сердца, фибрилляция предсердий (ФП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (табл. 1). Среди заболеваний бронхолегочной системы наиболее часто выявлялась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

● **Таблица 1.** Сопутствующие заболевания у больных с тяжелой внебольничной пневмонией, зарегистрированных в системе мониторинга

● **Table 1.** Concomitant diseases in patients with severe community-acquired pneumonia registered in the monitoring system

Сопутствующая патология	Больные с тяжелой пневмонией	
	абс., чел.	отн. ± m, %
ССЗ	122	14,55 ± 1,27
ГБ	68	8,83 ± 1,02
ИБС	38	4,94 ± 0,78
ФП	28	3,64 ± 0,67
СН	38	4,94 ± 0,78
ХЗЛ	80	10,39 ± 1,10
ХОБЛ	75	9,74 ± 1,07
БА	5	0,65 ± 0,29
Алкоголизм	18	2,34 ± 0,54
ВИЧ-инфекция	15	1,95 ± 0,50
СД	47	6,10 ± 0,86

Особое внимание уделялось оказанию медицинской помощи беременным женщинам. Их в системе мониторинга за наблюдаемый период было зарегистрировано 26. Летальных исходов в данной группе не зафиксировано. Силами санитарной авиации 24 пациентки были переведены для дальнейшего лечения в ККБ, 2 пациентки с нетяжелым течением пневмонии проходили стационарное лечение по месту жительства.

На сегодняшний день успех лечения ВП во многом определяется ранней диагностикой пневмонии и своевременностью его начала, поэтому важными качественными показателями работы системы являются временные показатели: на какой день пациент обратился за медицинской помощью с момента заболевания, на какой день с момента заболевания пациент был госпитализирован, временной интервал, затраченный на внесение пациента в мониторинг, время, затраченное консультантом на прочтение заявки, и время, затраченное на ответ лечащему врачу. Если первые два показателя в основном зависят от самого пациента и врача первичного звена (СМП), то три последних напрямую зависят от организации работы системы мониторинга. Анализ ситуации показал, что основная доля пациентов была внесена в систему мониторинга в первые сутки – 57,27%, в 10,13% случаев – на вторые сутки, в 7,14% случаев – на третьи сутки, 7,92% внесены в систему спустя более 7 дней (табл. 2). При изучении сроков внесения данных пациента в систему в

зависимости от времени суток (табл. 3) было выявлено, что в целом пациенты регистрируются равномерно в течение суток, несколько меньше был удельный вес пациентов, вносимых в ночное время. В ходе анализа времени, затрачиваемого консультантом на прочтение заявки и на ответ лечащему врачу, существенных недостатков в работе системы на сегодняшний день не выявлено, в 95% случаев с момента получения заявки на консультацию до формирования ответа затрачивается не более 2 ч. Это достигнуто благодаря постоянному контролю за работой показателей внутри системы, которые легко устранимы на уровне ККБ. В первый год работы системы дежурная смена не всегда давала ответ на заявку в положенный срок, соответственно, после выявления таких случаев проводилась дополнительно разъяснительная работа, связанная с особенностями работы в данной системе, если такая ситуация возникала повторно, применялись меры административного воздействия.

Неоспоримое значение в снижении рисков неблагоприятного исхода при тяжелой внебольничной пневмонии определяют сроки госпитализации с момента начала заболевания. Так, по данным нашей системы, на первые сутки с момента начала заболевания было госпитализировано 24,68% больных, на вторые сутки – 4,45%, на третьи сутки – 5,32%, спустя неделю – 7,53%, более 2 нед. – 6,36% пациентов (рис. 2).

Очевидно, что ранняя госпитализация больных с тяжелой внебольничной пневмонией должна уменьшать вероятность неблагоприятного исхода. Но, по нашим данным, достоверных различий получено не было. И это, вероятно, объяснимо таким фактом, что больные, госпитализированные в первые трое суток от начала заболевания, имели гриппозную пневмонию, которая развивается в ранние сроки (до 3 дней от начала заболевания), сопровождается быстрым прогрессированием и высокой летальностью. Именно поэтому, по нашим данным, в пер-

● **Таблица 2.** Распределение пациентов по времени внесения данных о них в мониторинг в зависимости от года госпитализации

● **Table 2.** Distribution of patients by time of entering data about them in monitoring depending on the year of hospitalization

	2016 (n = 294)		2017 (n = 240)		2018 (n = 236)		Всего за период (n = 770)	
	абс., чел.	отн. ± m, %	абс., чел.	отн. ± m, %	абс., чел.	отн. ± m, %	абс., чел.	отн. ± m, %
1-е сут.	202	68,71% ± 2,70	132	55,0% ± 3,21	107	45,34% ± 3,24	441	57,27% ± 1,78
2-е сут.	20	6,80% ± 1,47	31	12,92% ± 2,16	27	11,44% ± 2,04	78	10,13% ± 1,09
3-и сут.	17	5,78% ± 1,36	19	7,92% ± 1,74	19	8,05% ± 1,77	55	7,14% ± 0,93
4-е сут.	14	4,76% ± 1,24	8	3,33% ± 1,16	17	7,20% ± 1,68	39	5,06% ± 0,79
5-е сут.	8	2,72% ± 0,95	8	3,33% ± 1,16	9	3,81% ± 1,25	25	3,75% ± 0,6
6-е сут.	1	0,34% ± 0,34	3	1,25% ± 0,72	6	2,54% ± 1,02	10	1,30% ± 0,41
7-е сут.	3	1,02% ± 0,59	4	1,68% ± 0,83	7	2,97% ± 1,10	14	1,82% ± 0,48
Более недели	14	4,76% ± 1,24	19	(7,92% ± 1,74)	28	11,86% ± 2,10	61	7,92% ± 0,97
Нет данных	15	5,10% ± 1,28	16	6,67% ± 1,61	16	6,78% ± 1,64	47	6,10% ± 0,86

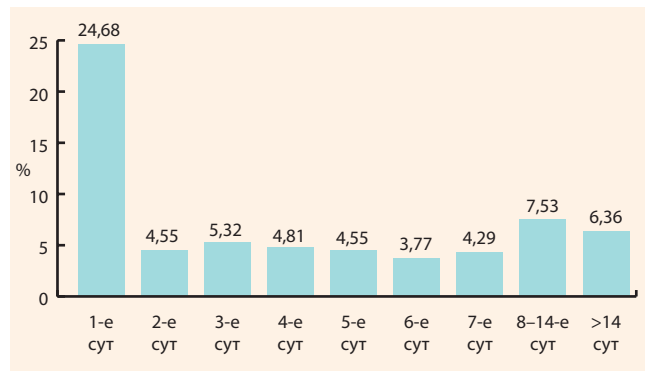
● **Таблица 3.** Активность внесения пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в систему мониторинга в зависимости от времени суток

● **Table 3.** Activity of adding patients with severe community-acquired pneumonia to the monitoring system depending on the time of day

Показатели	Утро		День		Вечер		Ночь	
	абс., чел.	отн. ± m, %	абс., чел.	отн. ± m, %	абс., чел.	отн. ± m, %	абс., чел.	отн. ± m, %
1-е сут. (n = 441)	105	23,81% ± 2,03	130	29,48% ± 2,17	143	32,43% ± 2,23	63	14,29% ± 1,67
2-е сут. (n = 78)	23	29,49% ± 5,16	30	38,46% ± 5,5	15	19,23% ± 4,46	10	12,82% ± 3,79
3-и сут. (n = 55)	19	34,55% ± 6,41	15	27,27% ± 6,01	13	23,64% ± 5,73	8	14,55% ± 4,75
4-е сут. (n = 39)	9	23,08% ± 6,75	16	41,03% ± 7,88	9	23,08% ± 6,75	5	12,82% ± 5,35
5-е сут. (n = 25)	10	40,0% ± 9,8	5	20,0% ± 8,0	6	24,0% ± 8,54	4	16,0% ± 7,33
6-е сут. (n = 10)	4	40,0% ± 15,49	4	40,0% ± 15,49	2	20,0% ± 12,65	0	0% ± 0
7-е сут. (n = 14)	3	21,43% ± 10,97	8	57,14% ± 13,23	3	21,43% ± 10,97	0	0% ± 0
Более недели (n = 61)	22	36,07% ± 6,15	21	34,43% ± 6,08	14	22,95% ± 5,38	4	6,56% ± 3,17
Всего (n = 770)	205	26,62% ± 1,59	246	31,95% ± 1,68	218	28,31% ± 1,62	101	13,12% ± 1,22

● **Рисунок 2.** Сроки госпитализации с момента начала заболевания

● **Figure 2.** Terms of hospitalization from the beginning of the disease

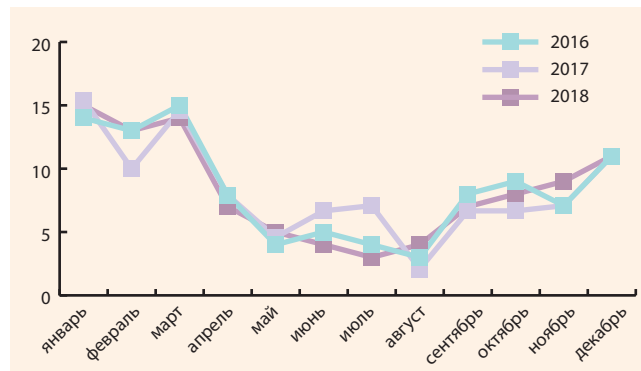


вые трое суток отмечается такая высокая летальность и большой процент перевода пациентов в высокоспециализированные медицинские учреждения (табл. 4). Наше предположение подтверждает также тот факт, что заболеваемость тяжелыми внебольничными пневмониями возрастает в осенне-зимний период (эпидпериод по ОРВИ и гриппу) (рис. 3).

В первые годы работы системы было выявлено, что в 86% случаев отмечались те или иные нарушения в подходах к лечению: нерационально назначались антибактериальные препараты, не всегда вводились адекватные объемы дезинтоксикационной терапии, не осуществлялась профилактика тромбозов, не своевременно назначалась противовирусная терапия, поздний перевод на ИВЛ. В первые годы работы системы выявлялась различная тактика ведения пациентов с тяжелой пневмонией в разных лечебных учреждениях, что зачастую не соответствовало клиническим рекомендациям, имело место отсутствие преемственности работы СМП, районной больницы и межрайонного центра.

● **Рисунок 3.** Внесение данных о пациентах с тяжелой внебольничной пневмонией в систему по месяцам за 2016–2018 гг.

● **Figure 3.** Entering data on patients with severe community-acquired pneumonia into the system by month for 2016–2018



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав работу региональной телемедицинской системы, следует признать, что наряду с факторами, относящимися к особенностям пациента и влияющими на исход ВП (наличие сопутствующей патологии), существенную роль играет организация качественной медицинской помощи. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение во многом определяют прогноз заболевания и снижают риск его неблагоприятного исхода. Одним из важных факторов, влияющих на качество медицинской помощи, является профессиональная подготовка медицинских работников, что вызывает большие трудности, учитывая огромную территорию Красноярского края и малую населенность в отдаленных от центра районах. Региональный мониторинг позволяет оптимально решить данную задачу при минимальных затратах. Наряду с этим, в результате внедрения региональной телемедицинской системы значительно снизилось число дефектов в оказании медицинской помощи, улучшилась преемственность

● **Таблица 4.** Исход заболевания в зависимости от сроков госпитализации пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией

● **Table 4.** The outcome of the disease depends on the time of hospitalization of patients with severe community-acquired pneumonia

Показатели	Неблагоприятный исход		Переведены в специализированные МО		Выздоровление		Нет данных	
	абс., чел.	отн. ± m, %	абс., чел.	отн. ± m, %	абс., чел.	отн. ± m, %	абс., чел.	отн. ± m, %
1-е сут. (n = 190)	41	21,58% ± 2,98	69	36,32% ± 3,49	52	27,37% ± 3,23	28	14,74% ± 2,57
2-е сут. (n = 35)	9	25,71% ± 7,39	12	34,29% ± 8,02	10	28,57% ± 7,64	4	11,43% ± 5,38
3-и сут. (n = 41)	8	19,51% ± 6,19	22	53,66% ± 7,79	10	24,39% ± 6,71	1	2,44% ± 2,41
4-е сут. (n = 37)	3	8,11% ± 4,49	24	64,86% ± 7,85	5	13,51% ± 5,62	5	13,51% ± 5,62
5-е сут. (n = 35)	6	17,14% ± 6,37	17	48,57% ± 8,45	8	22,86% ± 7,10	4	11,43% ± 5,38
6-е сут. (n = 29)	6	20,69% ± 7,52	8	27,59% ± 8,3	8	27,59% ± 8,3	7	24,14% ± 7,95
7-е сут. (n = 33)	8	24,24% ± 7,46	13	39,39% ± 8,51	10	30,30% ± 8,0	2	6,06% ± 4,15
8–14-е сут. (n = 58)	11	18,97% ± 5,15	23	39,66% ± 6,24	16	27,59% ± 5,87	8	13,79% ± 4,53
Более 2 нед. (n = 49)	10	20,41% ± 5,76	21	42,86% ± 7,07	9	18,37% ± 5,33	9	18,37% ± 5,33

в работе районных медицинских учреждений и санитарной авиации.

С учетом современных тенденций медицинского обеспечения и прогресса в информационных технологиях в настоящее время Региональная телемедицинская система дает возможность построения новой модели организации медицинской помощи, которая, сохраняя основные

уровни и этапы медицинского обеспечения при соблюдении единых стандартов медицинской помощи, может сделать ее доступной для всех жителей Красноярского края, сохранив должное качество.



Поступила / Received 07.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2020

Принята в печать / Accepted 28.09.2020

Список литературы

1. Ананьева Т.А. (ред.). *Физическая география Красноярского края*. Красноярск: Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; 2016. 296 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27630700>.
2. Захаренков В.В., Горный Б.Э., Мажаров В.Ф., Плотноков Н.Ю., Крупкина Т.В. Потенциальные годы потерянной жизни от преждевременной смертности населения Красноярского края: динамика, структура, география. *В мире научных открытий*. 2014;52(4.1):584–610. doi: 10.12731/wsd-2014-4.1-9.
3. Миронова А.А., Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Курбанисмаилов Р.Б., Параскевопуло К.М. Динамика компонентов изменения ожидаемой продолжительности жизни населения Красноярского края. *Менеджер здравоохранения*. 2019;(9):43–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41316455>.
4. Баранов Л.И. Телемедицина. Прогресс на базе развития информационных технологий. *Медицинский вестник МВД*. 2015;(6):74–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24815232>.
5. Миронова А.А., Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Курбанисмаилов Р.Б. Динамика смертности населения Красноярского края. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;(3):228–245. doi: 10.24411/2312-2935-2019-10064.
6. Захарова Л.Н., Хребтова Т.М. Влияние демографических процессов на экономику региона. *Экономика и эффективность организации производства*. 2019;(30):43–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41421163>.
7. Шнякин П.Г., Демко И.В., Корчагин Е.Е., Протопопов А.В., Самозвалов Е.В., Немик Д.Б. и др. *Мониторинги популяционно значимых заболеваний (опыт Красноярского края)*. Красноярск; 2018. 100 с.
8. Горюнова В.В., Горюнова Т.И., Жилев П.С. Особенности реализации региональных центров телемедицины. *Фундаментальные исследования*. 2014;(11–12):2355–2359. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22604866>.
9. Hwang D., Chang J.W., Benjafield A.V., Crocker M.E., Kelly C., Becker K.A. et al. Effect of Telemedicine Education and Telemonitoring on Continuous Positive Airway Pressure Adherence. The Tele-OSA Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):117–126. doi: 10.1164/rccm.201703-0582OC.
10. Hwang D. Monitoring Progress and Adherence with Positive Airway Pressure Therapy for Obstructive Sleep Apnea: The Roles of Telemedicine and Mobile Health Applications. *Sleep Med Clin*. 2016;11(2):161–171. doi: 10.1016/j.jsmc.2016.01.008.
11. Лузин С.Н., Сертакова О.В., Решетов Д.Н. Телемедицина как вектор инновационного развития системы оказания услуг в сфере здравоохранения. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2018;(2):65–73. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36778593>.
12. Анищенко П.Н. Использование телемедицинских технологий – фактор снижения затрат для пациентов и повышения квалификации медработников. *Системная интеграция в здравоохранении*. 2011;(2):4–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16824161>.
13. Корчагин Е.Е., Гордеева Н.В., Демко И.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Мамаева М.Г., Вербицкая Е.А. Использование информационных систем в здравоохранении. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(3):106–111. doi: 10.20333/2500136-2019-3-106-111.
14. Луценко Е.В. Развитие медицинских информационных технологий в Российской Федерации. *Вятский медицинский вестник*. 2017;(2):73–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30006341>.
15. Козлова А.С., Тараскин Д.С. Тенденции развития телемедицины и ее влияние на страховой рынок России. *Вестник Саратовского государственного социально-экономического университета*. 2018;(2):144–148. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34909091>.
16. Итинсон К.С., Чиркова В.М. Применение телемедицинских технологий в процессе обучения студентов-медиков и повышения квалификации врачей. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2020;9(1):149–151. doi: 10.26140/anip-2020-0901-0034.
17. Энгельбрехт Р., Хасман А., Мантас Д., Николсон Л. Международные аспекты обучения и подготовки в области телемедицины. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(3):63–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23815047>.
18. Карпов О.Е., Замятин М.Н., Шишканов Д.В., Субботин С.А., Дьяченко П.С. Телемедицинские технологии: организация создания и внедрения в многопрофильном медицинском учреждении. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2018;(3):4–10. doi: 10.25881/bpnmisc.2018.55.12.001.
19. Ekeland A.G., Bowes A., Flottorp S. Effectiveness of telemedicine: A systematic review of reviews. *Int J Med Inform*. 2010;79(11):736–771. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2010.08.006.
20. Максимов И.Б., Диашев А.Н., Синопальников В.И., Семикин Г.И., Лукьянов П.А., Пономарев А.А., Овакимян Г.С. История, анализ состояния и перспективы развития телемедицины. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2018;(3):103–110. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36957550>.
21. Гасников В.К. Реальность и перспективы развития информационно-компьютерных технологий в здравоохранении региона. *Медицинский альманах*. 2010;(4):14–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15321020>.
22. Hwang D., Chang J.W., Benjafield A.V., Crocker M.E., Kelly C., Becker K.A. et al. Effect of Telemedicine Education and Telemonitoring on Continuous Positive Airway Pressure Adherence. The Tele-OSA Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):117–126. doi: 10.1164/rccm.201703-0582OC.
23. Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 1. Персональный телемониторинг электрокардиограммы в амбулаторной практике: выбор оптимального подхода. *Доктор.Ру*. 2020;19(5):35–41. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-35-41.
24. Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А., Шубин И.В., Никитин А.Э. Новые технологии в реабилитации больных респираторными заболеваниями. Телемониторинг и телереабилитация. *Практическая пульмонология*. 2019;(3):28–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42211536>.
25. Муслимов М.И. К вопросу развития телемедицины в России: первые впечатления от реализации «Закона о телемедицине». *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2018;17(4):938–942. doi: 10.25987/VSTU.2018.17.4.015.
26. Поспелова С.И., Сергеев Ю.Д., Павлова Ю.В., Каменская Н.А. Правовой режим применения телемедицинских технологий и внедрения электронного документооборота: современное состояние правового регулирования и перспективы развития. *Медицинское право*. 2018;(5):24–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35592895>.
27. Kim J., Alanazi H., Daim T. Prospects for Telemedicine Adoption: Prognostic Modeling as Exemplified by Rural Areas of USA. *Foresight and STI Governance*. 2015;9(4):32–41. doi: 10.17323/1995-459x.2015.4.32.41.
28. Khosla S. Implementation of Synchronous Telemedicine into Clinical Practice. *Sleep Med Clin*. 2020;15(3):347–358. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.05.002.
29. Костин В.И., Колядо В.Б., Дорофеев Ю.Ю. Построение региональной телемедицинской системы в регионе с низкой плотностью населения (на примере Ханты-Мансийского автономного округа Югры). *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(2):84–87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23598700>.
30. Корчагин Е.Е., Демко И.В., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Петрова Н.С. Мониторинг тяжелых пневмоний с помощью региональной телемедицинской системы на территории Красноярского края. *Вестник Росздрава*. 2018;(3):46–49. Режим доступа: <http://www.fgu.ru/upload/iblock/593/593fd7b0590f34d8fa1a091c0f1d48a1.pdf>.

References

1. Ananeva T.A. (ed.). *Physical geography of the Krasnoyarsk Territory*. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafiev; 2016. 296 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27630700>.
2. Zakharenkov V.V., Gorniy B.E., Mazharov V.F., Plotnikov N.Yu., Krupkina T.V. Potential years of lost life from premature mortality of the Krasnoyarsk territory population: dynamics, structure, geography. *V mire nauchnykh otkrytiy* = *In the World of Scientific Discoveries*. 2014;52(4.1):584–610. (In Russ.) doi: 10.12731/wsd-2014-4.1-9.
3. Mironova A.A., Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Kurbanismailov R.B., Paraskevopulo K.M. The dynamics of the components of the changes in the life expectancy of the population of the Krasnoyarsk territory. *Menedzher zdravookhraneniya* = *Manager of Health Care*. 2019;(9):43–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41316455>.

4. Baranov L.I. Telemedicine. Progress based on information technologies development. *Meditsinskiy vestnik MVD = Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2015;(6):74–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24815232>.
5. Mironova A.A., Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Kurbanismailov R.B. Dynamics of mortality of population of the Krasnoyarsk region. *Sovremennye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2019;(3):228–245. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2019-10064.
6. Zakharaeva L.N., Khrebtova T.M. Influence of demographic processes on the economy of the region. *Ekonomika i effektivnost organizatsii proizvodstva = Economy and Efficiency of Production Engineering*. 2019;(30):43–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41421163>.
7. Shnyakin P.G., Demko I.V., Korchagin E.E., Protopopov A.V., Samozvalov E.V., Nemik D.B. Monitoring of population significant diseases (experience of the Krasnoyarsk Territory). Krasnoyarsk; 2018. 100 p. (In Russ.)
8. Goryunova V.V., Goryunova T.I., Zhilyaev P.S. The features of implementation of regional telemedicine centers. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;(11–11):2355–2359. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22604866>.
9. Hwang D., Chang J.W., Benjafield A.V., Crocker M.E., Kelly C., Becker K.A. et al. Effect of Telemedicine Education and Telemonitoring on Continuous Positive Airway Pressure Adherence. The Tele-OSA Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):117–126. doi: 10.1164/rccm.201703-0582OC.
10. Hwang D. Monitoring Progress and Adherence with Positive Airway Pressure Therapy for Obstructive Sleep Apnea: The Roles of Telemedicine and Mobile Health Applications. *Sleep Med Clin*. 2016;11(2):161–171. doi: 10.1016/j.jsmc.2016.01.008.
11. Puzin S.N., Sertakova O.V., Reshetov D.N. Telemedicine as a vector of innovative development of the health services delivery system. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii = Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry*. 2018;(2):65–73. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36778593>.
12. Anishchenko P.N. Use of telemedical technologies is the factor of decrease in expenses for patients and improvement of professional skill of doctors. *Sistemnaya integratsiya v zdavookhraneni = System Integration in Public Health Services*. 2011;(2):4–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16824161>.
13. Korchagin E.E., Gordeeva N.V., Demko I.V., Soloveva I.A., Kraposhina A.Yu., Mamaeva M.G., Verbitskaya E.A. Use of information systems in healthcare. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2019;(3):106–111. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2019-3-106-111.
14. Lutsenko E.V. Development of medical information technologies in the Russian Federation. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Medical Newsletter of Vyatka*. 2017;(2):73–76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30006341>.
15. Kozlova A.S., Taraskin D.S. Trends in the development of telemedicine and its impact on Russia's insurance market. *Vestnik Saratovskogo gosudarstvennogo sotsial'no-ekonomicheskogo universiteta = Vestnik Saratov State Socio-Economic University*. 2018;(2):144–148. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34909091>.
16. Itinson K.S., Chirkova V.M. Application of telemedicine technologies in the process of training medical students and advanced training of doctors. *Azimuth nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya = Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology*. 2020;9(1):149–151. (In Russ.) doi: 10.26140/anip-2020-0901-0034.
17. Engelbrecht R., Hasman A., Mantas J., Nikolson L. International aspects of education and training in telemedicine. *Bulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;14(3):63–67. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23815047&>.
18. Karpov O.E., Zamyatin M.N., Shishkanov D.V., Subbotin S.A., D'yachenko P.S. Telemedicine technologies: design of creation of creation in multidisciplinary medical institution. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2018;(3):4–10. (In Russ.) doi: 10.25881/bpnmcs.2018.55.12.001.
19. Ekland A.G., Bowes A., Flottorp S. Effectiveness of telemedicine: A systematic review of reviews. *Int J Med Inform*. 2010;79(11):736–771. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2010.08.006.
20. Maksimov I.B., Diashev A.N., Sinopalnikov V.I., Semikin G.I., Lukyanov P.A., Ponomarev A.A., Hovakimyan G.S. Telemedicine: history, analysis of a state and prospects. *Zhurnal telemeditsiny i elektronnoy zdavookhraneniya = Journal of Telemedicine and E-Health*. 2018;(3):103–110. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36957550>.
21. Gasnikov V.K. The reality and perspectives of the development of information-computer technologies in the regional health service. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*. 2010;(4):14–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15321020>.
22. Hwang D., Chang J.W., Benjafield A.V., Crocker M.E., Kelly C., Becker K.A. et al. Effect of Telemedicine Education and Telemonitoring on Continuous Positive Airway Pressure Adherence. The Tele-OSA Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):117–126. doi: 10.1164/rccm.201703-0582OC.
23. Kozlovskaya I.L., Lopukhova V.V., Bulkina O.S., Karpov Yu.A. Telemedicine in Cardiology. Part 1. Personal Electrocardiogram Telemonitoring in Outpatient Practice: An Optimal Approach. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2020;19(5):35–41. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-35-41.
24. Mishlanov V.Yu., Chuchalin A.G., Cheresnev V.A., Shubin I.V., Nikitin A.E. New technologies in rehabilitation of patients with respiratory diseases. Telemonitoring and telerehabilitation. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2019;(3):28–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42211536>.
25. Muslimov M.I. Development of the telemedicine in Russia: the first impressions of realization "The law on the telemedicine". *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh = System Analysis and Management in Biomedical*. 2018;17(4):938–942. (In Russ.) doi: 10.25987/VSTU.2018.17.4.015.
26. Pospelova S.I., Sergeev Yu.D., Pavlova Yu.V., Kamenskaya N.A. The legal regime of application of telemedical technologies and introduction of the electronic document flow: the modern legal regulation status and development prospects. *Meditsinskoe pravo = Medical Law*. 2018;(5):24–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35592895>.
27. Kim J., Alanazi H., Daim T. Prospects for Telemedicine Adoption: Prognostic Modeling as Exemplified by Rural Areas of USA. *Foresight and STI Governance*. 2015;9(4):32–41. doi: 10.17523/1995-459x.2015.4.32.41.
28. Khosla S. Implementation of Synchronous Telemedicine into Clinical Practice. *Sleep Med Clin*. 2020;15(3):347–358. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.05.002.
29. Kostin V.I., Kolyado V.B., Dorofeyev Y.Y. Development of regional telemedicine system in a region with low population density (by example of Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2014;29(2):84–87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23598700>.
30. Korchagin E.E., Demko I.V., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Soloveva I.A., Petrova N.S. Monitoring of severe pneumonia by means of regional telemedicine system on the territory of Krasnoyarsk region. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;(3):46–49. (In Russ.) Available at: <http://www.fgu.ru/upload/iblock/593/593fd7b0590f34d8fa1a091c0f1d48a1.pdf>.

Информация об авторах:

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, 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. 3а; e-mail: natagorday@yandex.ru

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, 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. 3а; e-mail: demko64@mail.ru

Корчагин Егор Евгеньевич, главный врач, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; ORCID: 0000-0002-4153-9585; e-mail: eekor@mail.ru

Соловьева Ирина Анатольевна, д.м.н., проректор по учебной работе, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, 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. 3а; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, 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. 3а; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Мамаева Марина Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, 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. 3а; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Вербицкая Елена Александровна, ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, 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; ORCID: 0000-0002-5710-7082; e-mail: verb.elena2013@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia V. Gordeeva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: natagorday@yandex.ru

Irina V. Demko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: demko64@mail.ru

Egor E. Korchagin, Chief Physician, Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ORCID: 0000-0002-4153-9585; e-mail: eekor@mail.ru

Irina A. Soloveva, Dr. of Sci. (Med.), Vice-rector for academic Affairs, Associate Professor of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Marina G. Mamaeva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Elena A. Verbitskaya, Resident of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ORCID: 0000-0002-5710-7082; e-mail: verb.elena2013@yandex.ru

Возможности клинического применения современных небулайзеров

Ю.Г. Белоцерковская, ORCID: 0000-0003-1224-1904, e-mail: belo-yuliya@yandex.ru

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

Резюме

Простота преобразования лекарственных растворов и суспензий в аэрозоли с использованием сжатого воздуха, вибрации пьезоэлемента или сетчатой мембраны, удобная доставка в бронхи позволяют небулайзерам занимать достойное место в лечении госпитализированных и амбулаторных больных. Различные типы небулайзеров доступны для применения в домашних условиях и в медицинских учреждениях (струйные, ультразвуковые, мембранные), и исследования показывают, что производительность и характеристики аэрозоля варьируются между разными устройствами и производителями. Струйные небулайзеры по-прежнему остаются наиболее используемыми устройствами, не требующими координации вдоха и доставки аэрозоля в дыхательные пути. Для уменьшения расхода лекарственного аэрозоля и оптимизации воздушного потока усовершенствуются технологии виртуальных клапанов (virtual valve technology (V.V.T.)), создаются струйные небулайзеры, приводимые в действие дыханием. Преимуществом небулайзерной терапии является возможность применять большие дозы лекарственных препаратов, использовать вещества, которые существуют только в ингаляционной форме. Выбор падает на небулайзер в тех случаях, когда пациент не может использовать другие устройства доставки, например при неспособности координировать вдох и поступление препарата в дыхательные пути, при тяжелом обострении бронхообструктивного заболевания, при наличии двигательных расстройств. Оптимальным устройством доставки для детей любого возраста, включая новорожденных, является небулайзер. Наиболее распространенным показанием для небулайзерной терапии является доставка бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме или хронической обструктивной болезни легких, а также лечение патологии верхних дыхательных путей, в частности крупы у детей. Важное место отводится небулайзерам при необходимости назначения некоторых мукоактивных препаратов и антибиотиков. В терапии неотложных состояний может потребоваться ингаляционное введение препаратов, включая ситуации, когда пациент находится на искусственной вентиляции легких или ему установлена трахеостома. Изучается значение небулайзеров в лечении муковисцидоза, легочной артериальной гипертензии, недостаточности альфа-1-антитрипсина. Оцениваются возможности эндобронхиальной доставки гепарина, инсулина, моноклональных антител.

Ключевые слова: ингаляционная терапия, респираторные заболевания, струйный небулайзер, ультразвуковой небулайзер, меш-небулайзер, клиническое применение

Для цитирования: Белоцерковская Ю.Г. Возможности клинического применения современных небулайзеров. *Медицинский совет.* 2020;(17):50–55. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-50-55.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of clinical application of modern nebulizers

Yulia G. Belotserkovskaya, ORCID: 0000-0003-1224-1904, e-mail: belo-yuliya@yandex.ru

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

Abstract

The simplicity of converting medicinal solutions and suspensions into aerosols using mechanical and thermal energy, convenient delivery to the airways allows nebulizers to take a worthy place in the treatment of hospitalized and outpatient patients. Different types of nebulizers are available for use in the home and in medical settings (jet, ultrasound, membrane), and researches show that the performance and characteristics of the aerosol vary between different devices and manufacturers. Jet nebulizers are still the most used devices that do not require coordination of inhale and delivery of aerosol to the respiratory tract. To reduce the consumption of medicinal aerosol and optimize the air flow, virtual valve technology (V.V.T.) is being improved, and breath-actuated nebulizers are being created. The advantage of nebulizer therapy is the ability to apply large doses of medications, use substances that exist only in inhaled form. The choice falls on the nebulizer in cases where the patient can not use other delivery devices, for example, if the patient is unable to coordinate the inhalation and intake of the drug into the respiratory tract, with a severe exacerbation of obstructive disease, in the presence of motor disorders. The optimal delivery device for children of any age, including newborns, is a nebulizer. The most common indication for nebulizer therapy is the delivery of bronchodilators and inhaled corticosteroids for asthma or chronic obstructive pulmonary disease, as well as the treatment of upper respiratory tract diseases, in particular croup in children. An important place is given to nebulizers when it is necessary to prescribe certain mucolytics and antibiotics. In the treatment of emergency conditions, inhalation administration of drugs may be required, including situations when the patient is on mechanical ventilation or has a tracheostomy installed. The significance of nebulizers in the treatment of cystic fibrosis, pulmonary arterial hypertension, and alpha-1-antitrypsin deficiency is being studied. The possibilities of endobronchial delivery of heparin, insulin, and monoclonal antibodies are evaluated.

Keywords: inhalation therapy, respiratory diseases, jet nebulizers, ultrasonic nebulizers, mesh nebulizers, clinical application

For citation: Belotserkovskaya Yu.G. Possibilities of clinical application of modern nebulizers. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(17):50–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-50-55.

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

ВВЕДЕНИЕ

Доставка препаратов непосредственно в дыхательные пути с использованием ингалируемых терапевтических аэрозолей является предпочтительной для лечения бронхообструктивных заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В последние десятилетия создаются не только новые препараты, но и совершенствуются системы доставки ингаляционных лекарств, чтобы обеспечить оптимальные свойства аэрозолей, максимальную

эффективность лечения и удобство применения для пациентов.

В настоящее время 4 основных вида ингаляционных устройств доступны для использования пациентами: дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением (pMDI), порошковые ингаляторы (DPI), ингаляторы с технологией «soft mist» (SMI) и небулайзеры. Каждое устройство имеет свои преимущества и ограничения, что определяет их место в лечении пациента (табл.) [1]. Безусловным достоинством дозированных ингаляторов является портативность, компактность, быстрая доставка

● **Таблица.** Преимущества и ограничения различных устройств для ингаляции [2]

● **Table.** Benefits and limitations of various inhalers [2]

Устройства для ингаляции	Преимущества	Ограничения
DPI	Портативные Активируются дыханием Требуют меньше координации Короткое время ингаляции Есть индикатор доз	Требуют высокую скорость инспираторного потока Не подходят для маленьких детей Некоторые ингаляторы являются однократными Не все подходят для быстрого купирования симптомов Некоторые препараты чувствительны к влажности окружающей среды Не используются со спейсером
pMDI	Портативные Многодозовые Доставленная доза и размер частиц относительно независимы от ингаляционного маневра Короткое время ингаляции Часто подходят для быстрого купирования симптомов	Требуется координация вдоха и активации устройства Не подходят для маленьких детей (без спейсера) Высокая орофарингеальная депозиция (без спейсера) Не все имеют счетчик доз Требуется пропеллент Необходимо энергично встряхнуть перед использованием
SMI	Портативные Многодозовые Меньшая зависимость от инспираторного потока Генерируют медленный, долго живущий аэрозоль Относительно высокая легочная депозиция Требуют меньше координации Есть индикатор доз Не требуют спейсер Могут использоваться у детей	Требуется подготовка перед использованием Не активируются дыханием Отсутствуют данные у взрослых по использованию со спейсером (данные доступны для детей)
Струйный небулайзер	Не требуют координации Эффективны при любом дыхательном маневре Удобны для высокодозной терапии Возможна модификация дозы Возможна комбинированная терапия, если препараты совместимы Некоторые активируются дыханием	Менее портативные Длительное время ингаляции Возможна контаминация Требуется подготовка перед использованием
Ультразвуковой небулайзер	Не требуют координации Удобны для высокодозной терапии Малый остаточный объем Тихие в работе Большая производительность, чем у струйного небулайзера Меньшая потеря аэрозоля во время выдоха Некоторые приводятся в действие дыханием	Потребность в электрической энергии Возможна контаминация Склонность к поломкам Возможно разрушение препарата Не подходят для суспензий Требуется подготовка перед использованием Возможно раздражающее действие на дыхательные пути
Меш-небулайзер	Не требуют координации Эффективны при любом дыхательном маневре Удобны для высокодозной терапии Возможна модификация дозы Некоторые приводятся в действие дыханием Малый остаточный объем Тихие в работе Меньшая потеря аэрозоля во время выдоха Портативные Высокая воспроизводимость дозы	Стоимость выше Возможна контаминация Требуется подготовка перед использованием

pMDI – дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением, DPI – порошковые ингаляторы, SMI – ингаляторы с технологией «soft mist».

дозы препарата в дыхательные пути и наступление эффекта после одного ингаляционного маневра, относительно высокая легочная депозиция, уменьшение риска системных нежелательных эффектов. Однако применение дозированных ингаляторов сопряжено с некоторыми ограничениями, связанными с необходимостью соблюдения ряда правил при проведении ингаляционного маневра для достижения необходимого эффекта. Несоблюдение некоторых из этих правил приводит к критическим ошибкам, препятствующим попаданию препарата в нижние дыхательные пути. Так, например, большинство рMDI требуют координации вдоха и активации устройства, а для корректного использования DPI необходима высокая скорость инспираторного потока [2].

ОСОБЕННОСТИ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Небулайзер – это устройство, которое может преобразовывать жидкое лекарственное вещество в мелкодисперсный аэрозоль, пригодный для ингаляции пациентом [3]. История небулайзеров насчитывает намного больше страниц, чем история дозированных ингаляторов. Но в настоящее время основное внимание, безусловно, сосредоточено на применении в повседневной жизни пациента дозированных устройств доставки. Тем не менее простота преобразования лекарственных растворов и суспензий в аэрозоли с использованием сжатого воздуха, вибрации пьезоэлемента или сетчатой мембраны, удобная доставка в бронхи и постоянное усовершенствование свойств аэрозолей гарантируют, что небулайзеры и дальше будут занимать достойное место в лечении госпитализированных и амбулаторных больных.

Различные типы небулайзеров доступны для применения в домашних условиях и в медицинских учреждениях, и исследования показывают, что производительность и характеристики аэрозоля варьируются между разными устройствами и производителями. Семейство, включавшее струйные (компрессорные) и ультразвуковые, недавно пополнилось третьим типом – меш-небулайзеры с использованием вибрирующей мембраны или сетки [4–6].

Ультразвуковые небулайзеры используют вибрирующий пьезокристалл для получения аэрозольных частиц. Ультразвуковые колебания от кристалла передаются на поверхность лекарственного раствора, где формируются «стоячие» волны. Капли отрываются от этих волн и высвобождаются в виде аэрозоля. Размер частиц аэрозоля, производимых ультразвуковым небулайзером, зависит от частоты колебаний пьезокристалла (>1 МГц). Ультразвуковые небулайзеры работают бесшумно и могут производить аэрозоль быстрее, чем струйные небулайзеры, но они не подходят для использования суспензий. Кроме того, колебания пьезокристалла могут нагревать раствор в небулайзерной камере, что делает его непригодным для термолabile лекарственных веществ.

В мембранных небулайзерах (меш-небулайзерах) энергия колебаний пьезокристалла направлена на мембрану-сетку, содержащую множество отверстий (около 6 тыс.).

За счет мембраны-сетки через нее «выдавливается» лекарственный раствор или суспензия с образованием аэрозоля, частицы которого равны размерам отверстий. Таким образом, формируется аэрозоль с максимальным содержанием мелких частиц. Мембранные небулайзеры имеют ряд преимуществ перед другими системами: они обладают большей точностью доставки лекарственных средств в нижние дыхательные пути, бесшумны и портативны [7–9].

Струйные небулайзеры по-прежнему остаются наиболее используемыми устройствами. Принцип работы такого небулайзера основан на подаче в рабочую камеру газа (воздуха или кислорода) через узкое отверстие (Вентури), что приводит к формированию в камере зоны пониженного давления, которая увлекает в газовый поток жидкость (раствор или суспензию), содержащую лекарственное средство. В результате жидкость «разбивается» сначала на крупные частицы размером от 15 до 500 мкм, а затем после встречи с дефлектором (заслонкой) – на ультрамелкие частицы размером от 0,5 до 10 мкм, которые далее ингалируются пациентом [10].

Важной характеристикой эффективной работы любого ингаляционного устройства, и в т. ч. небулайзера, является возможность создавать частицы аэрозоля заданного диапазона размеров и достаточный объем респираторной фракции, которая состоит из частиц размером 2–5 мкм [11]. Именно такой масс-медианный аэродинамический диаметр частиц (Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD)), согласно разработанным европейским стандартам (prEN13544-1), необходим для создания максимальной легочной депозиции. Необходимо отметить, что для лечения заболеваний верхних дыхательных путей размер частиц аэрозоля может превышать 5 мкм. В некоторых устройствах (например, C300 Complete компании OMRON Healthcare, Япония) возможно изменение режимов генерации аэрозоля: с крупными частицами ($>4,5$ мкм) – для оптимальной доставки в верхние дыхательные пути, с мелкими частицами ($<4,5$ мкм) – для оптимальной легочной депозиции. Европейские стандарты также описывают другие необходимые параметры системы, такие как быстрая скорость образования аэрозоля, предполагающая, что максимальное количество аэрозоля может быть доступно пациенту в течение заданного времени; низкий остаточный объем, подразумевающий, что больший объем раствора или суспензии будет доставлен в виде аэрозоля в дыхательные пути. Обычно рекомендуется скорость образования аэрозоля 6–8 л/мин, объем заполнения небулайзерной камеры 4–5 мл, если только речь не идет об устройстве, специально предназначенном для другого потока и меньшего или большего объема заполнения, остаточный объем 0,5–1 мл [12].

Важен также минимальный расход лекарственного аэрозоля, подразумевающий, что максимальное количество выделяемого аэрозоля доставляется в дыхательные пути и не выбрасывается в окружающую среду. Одной из обоснованных претензий в адрес струйных небулайзеров до недавнего времени оставалась значительная потеря лекарственного аэрозоля в момент выдоха и за счет

этого – уменьшение легочной депозиции. Оптимизировать воздушный поток и создать более управляемый процесс ингаляции позволило создание технологии виртуальных клапанов (virtual valve technology (V.V.T.)). Такие небулайзеры (например, C28 Plus компании OMRON Healthcare, Япония) имеют особое строение небулайзерной камеры и загубника со специальными отверстиями, которые во время ингаляции работают как клапаны, что позволяет создать направленные потоки воздуха в соответствии с фазами вдоха и выдоха. Для уменьшения расхода лекарственного аэрозоля создаются также струйные небулайзеры, приводимые в действие дыханием, когда устройство включается во время вдоха и выключается во время выдоха или работа устройства усиливается во время инспираторного потока пациента [4, 13].

Преимуществом небулайзерной терапии следует называть возможность относительно безопасно применять большие дозы лекарственных препаратов, прежде всего бронходилататоров. Кроме того, небулайзер незаменим для лечения препаратами, которые существуют только в ингаляционной форме, такие как рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза (дорназа альфа) или некоторые антибиотики. Выбор падает на небулайзер и в тех случаях, когда пациент не может использовать другие устройства доставки, например при неспособности координировать вдох и поступление препарата в дыхательные пути; при тяжелом обострении бронхообструктивного заболевания, когда инспираторный поток больного составляет менее 30 л/мин или нет возможности задержки дыхания более 4 с; при наличии двигательных расстройств. Оптимальным устройством доставки для детей любого возраста, в т. ч. новорожденных, также является небулайзер [14]. Некоторые устройства специально разработаны для применения у маленьких детей и новорожденных (например, небулайзер OMRON DuoBaby, Япония) и предназначены для безопасной и удобной ингаляционной терапии, а также для назальной аспирации.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕБУЛАЙЗЕРОВ

Наиболее распространенным показанием для небулайзерной терапии является доставка бронхолитических препаратов и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при обструктивных заболеваниях – бронхиальной астме (БА) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Прежде всего при обострении хронического заболевания, но также и при стабильном течении, когда выбор устройства обусловлен предпочтением пациента или невозможностью применения других устройств. Суспензии будесонида и беклометазона дипропионата не раз продемонстрировали свою эффективность при БА у детей, подростков и взрослых [15]. Дозированные ингаляторы со спейсером, при условии правильного проведения дыхательного маневра, не уступают небулайзерам в возможности достичь желаемого бронхолитического и противовоспалительного эффекта у взрослых и детей с БА и взрослых, больных ХОБЛ [3]. Тем не менее накоплено

много данных о совершаемых ошибках, в т. ч. критических, при применении практически всех известных дозированных ингаляторов [16]. Вот почему небулайзеры продолжают использоваться в большинстве стационаров и в домашних условиях, потому что они могут быть более удобными для медицинского персонала и пациентов, поскольку не требуют специального обучения и согласованности действий [17]. И безусловно, высокие дозы ингаляционных препаратов могут быть доставлены в дыхательные пути только при использовании небулайзера: разовые стандартные дозы небулизированного салбутамола (2,5–5 мг) или ипратропия бромидом (0,5 мг) соответствуют 25–50 последовательным ингаляциям с использованием рMDI. Нет установленной пороговой дозы бронходилататора, при которой ингаляция через небулайзер станет более эффективной или более удобной, чем ингаляция через дозированный ингалятор. Эта доза будет варьироваться в зависимости от того, какую разновидность небулайзера или дозированного ингалятора использует пациент. В целом при необходимости применения дозы салбутамола >1 мг или ипратропия бромидом >160–240 мкг удобнее использовать струйный небулайзер [3].

Широкое применение небулайзеров встречается при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей: носа, глотки, гортани и пазух носа. Было показано, что теплый увлажненный воздух оказывает симптоматическое действие у пациентов с хроническим ринитом [3]. У детей первых лет жизни может развиваться обструкция верхних дыхательных путей (круп или стеноз гортани) в результате инфекционно-воспалительного заболевания гортани катарального или фибринозного (при дифтерии) характера. В лечении круп одинаково эффективны пероральные и небулизированные ИГКС [3].

Особенности образования и доставки аэрозоля позволяют использовать небулайзеры не только для лечения бронхообструктивных заболеваний или заболеваний верхних дыхательных путей. Различные состояния, требующие интенсивной терапии, могут потребовать ингаляционного введения препаратов, включая ситуации, когда пациент находится на искусственной вентиляции легких или ему установлена трахеостома [18–21]. Так, у взрослых и новорожденных в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), развивающегося вследствие прямого или непрямого повреждения легких и сопровождающегося высоким уровнем летальности, наряду с протективной вентиляционной поддержкой и парентеральным введением препаратов, могут ингаляционно применяться сурфактант, бронходилататоры [22, 23]. Лечение этой группы пациентов с тяжелой гипоксемией представляет большие трудности, в настоящее время появляются данные исследований различных ингаляционных препаратов через небулайзер, таких как ИГКС, мукоативных (в т. ч. N-ацетилцистеина) средств, статинов, свидетельствующих о потенциальной пользе ингаляционной формы доставки [24, 25].

Ингаляционный путь имеет ряд привлекательных особенностей для лечения легочной артериальной гипертен-

зии (ЛАГ), включая доставку лекарственного средства непосредственно к органу-мишени, что повышает эффективность и снижает риск системных нежелательных эффектов. Для лечения ЛАГ был разработан ряд ингаляционных препаратов. Внимания заслуживает антиагрегантное средство, синтетический аналог простаглицлина Илопрост, поскольку накоплено достаточно данных о его длительной клинической и физиологической эффективности у взрослых при ЛАГ различного генеза: идиопатической (первичной), семейной, обусловленной заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов, вследствие хронических тромбозов и/или эмболии легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения [26, 27].

Ингаляционные формы антимикробных препаратов стали важным компонентом терапии, направленной на эрадикацию и подавление колонизации *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом [28]. Появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, часто требующих применения нефротоксичных антимикробных препаратов, таких как колистин, повысило роль небулайзерной терапии. Ингалируемые через небулайзер колистин, гентамицин и тобрамицин, обеспечивают снижение токсичности и повышение эффективности за счет прямой доставки в дыхательные пути. Ингаляционная терапия может также рассматриваться при бронхоэктазах немукковисцидозной природы [29]. В исследованиях ингаляционные формы антимикробных препаратов показывают эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с системными антибиотиками для лечения бактериальных инфекций дыхательных путей – пневмонии или бронхита [30].

Большого внимания заслуживает вопрос ингаляции через небулайзер мукоактивных препаратов при различных бронхолегочных заболеваниях. Фармакологические возможности коррекции нарушения клиренса бронхиального секрета включают назначение таких средств, как изотонический физиологический раствор, гипертонический физиологический раствор, дорназа альфа и N-ацетилцистеин [31]. Спектр применения перечисленных препаратов достаточно широк: обострение хронического бронхита и ХОБЛ, бронхоэктазы, муковисцидоз и другие состояния, сопровождающиеся образованием вязкого бронхиального секрета и затруднением его expectorации. Некоторые препараты, влияющие на свойства мокроты, такие как дорназа альфа, существуют исключительно в виде раствора для ингаляций [32].

Безусловно, спектр применения небулайзеров может быть шире, чем те клинические ситуации, которые приведены в настоящем обзоре. Проводятся исследования для подтверждения эффективности ингаляционного альфа-1-антитрипсина у людей с недостаточностью этого фермента и нуждающихся в заместительной терапии [33, 34]. Оцениваются возможности ингаляционной доставки вакцин. Так, был показан более интенсивный иммунный ответ на ингаляционную форму вакцины против кори, по сравнению с инъекционной, даже при использовании меньших доз первой [35]. Оцениваются также возмож-

ности эндобронхиальной доставки гепарина, инсулина, моноклональных антител [36–39]. Все это лишь подтверждает, что небулайзеры занимают прочное место, и не только в респираторной медицине.

Важным аспектом использования небулайзера является уход за устройством. Для оптимальной доставки лекарственного аэрозоля и для минимизации риска инфицирования ингалятор требует регулярной обработки, в идеале после каждого использования даже в домашних условиях [40]. Это особенно важно для отдельных категорий пациентов, в т. ч. при муковисцидозе. Исследования показали, что уровень контаминации небулайзеров, используемых пациентами с муковисцидозом, дыхательные пути которых колонизированы синегнойной палочкой, может достигать 71,6%. При этом небулайзеры были контаминированы клинически значимыми микроорганизмами. В целом такое загрязнение усугублялось использованием водопроводной воды и сушкой небулайзеров на открытом воздухе [41].

Вот почему пациентов следует обучать дезинфицировать небулайзеры, используемые в домашних условиях. После каждого использования пациент должен удалять оставшийся раствор из резервуара. Для процедур очистки и дезинфекции могут использоваться дезинфицирующие средства, спиртосодержащие растворы, дистиллированная вода. Некоторые детали устройства могут подвергаться кипячению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небулайзер – современное устройство, позволяющее реализовать доставку лекарственных средств в виде аэрозолей непосредственно в дыхательные пути больного. Разнообразные по формам и размерам, по механизму формирования частиц аэрозоля, по возможностям применения устройства они нашли свое место в различных клинических ситуациях для лечения пациентов не только с бронхолегочной патологией. Безопасность ингаляционной терапии в сочетании с простотой и удобством техники ингаляции сделали небулайзеры незаменимыми в лечении взрослых и детей. Невозможно представить лечение бронхообструктивных заболеваний без ингаляций бронхолитиков и кортикостероидов, муковисцидоза – без применения колистина, тобрамицина, дорназы альфа. Усовершенствуются способы доставки препаратов в дыхательные пути больных, находящихся в критическом состоянии, в т. ч. при проведении искусственной вентиляции легких. Небулайзеры обладают рядом преимуществ для использования некоторых пептидов и биологических препаратов. Продолжаются клинические исследования для оценки новых точек приложения ингаляционной терапии. Вот почему важно совершенствовать технические возможности и свойства образования аэрозоля для максимальной персонализации и повышения эффективности терапии в различных условиях. 

Поступила / Received 04.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2020
Принята в печать / Accepted 05.10.2020

Список литературы / References

- Dhand R., Cavanaugh T., Skolnik N. Considerations for Optimal Inhaler Device Selection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(2 suppl 1):19–27. doi: 10.3949/ccjm.85.s1.04.
- Roy A., Pleasants R.A., Hess D.R. Aerosol Delivery Devices for Obstructive Lung Diseases. *Respir Care* 2018;63(6):708–733. doi: 10.4187/respcare.06290.
- Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R., Bauer T.T., Carone M., Dautzenberg B. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001;18(1):228–242. doi: 10.1183/09031936.01.00220001.
- Hess D.R. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care*. 2000;45:609–622. Available at: https://www.researchgate.net/publication/12425670_Nebulizers_Principles_and_performance.
- Edge R., Butcher R. *Vibrating Mesh Nebulizers for Patients with Respiratory Conditions: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines*. Ottawa: CADTH; 2019. 20 p. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546785/pdf/Bookshelf_NBK546785.pdf.
- Gowda A.A., Cuccia A.D., Smaldone G.C. Reliability of Vibrating Mesh Technology. *Respir Care*. 2017;62(1):65–69. doi: 10.4187/respcare.04702.
- Skaria S., Smaldone G.C. Omron NE U22: comparison between vibrating mesh and jet nebulizer. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23(3):173–180. doi: 10.1089/jamp.2010.0817.
- Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care*. 2002;47(12):1406–1416. Available at: <http://www.rcjournal.com/contents/12.02/12.02.1406.pdf>.
- Coates A.L., Green M., Leung K., Chan J., Ribeiro N., Ratjen F., Charron M. A comparison of amount and speed of deposition between the PARI LC STAR® jet nebulizer and an investigational eFlow® nebulizer. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011;24(3):157–163. doi: 10.1089/jamp.2010.0861.
- Князевская Н.П. Особенности использования небулайзеров в терапии хронических заболеваний легких. *РМЖ*. 2017;(18):1317–1320. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/boleznii_dykhatelynykh_putey/Osobennosti_ispolzovaniya_nebulayzerov_v_terapii_hronicheskikh_zabolevaniy_legkih/#ixzz6aBFT7T4h. Knyazheskaya N.P. Features of the use of nebulizers in the therapy of chronic lung diseases. *RMZH = RMJ*. 2017;(18):1317–1320 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/boleznii_dykhatelynykh_putey/Osobennosti_ispolzovaniya_nebulayzerov_v_terapii_hronicheskikh_zabolevaniy_legkih/#ixzz6aBFT7T4h.
- Hess D.R. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care*. 2008;53(6):699–723. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501026/>.
- Lavorini F., Fontana G.A., Usmani O.S. New Inhaler Devices – The Good, the Bad and the Ugly. *Respiration*. 2014;88(1):3–15. doi: 10.1159/000363390.
- O'Callaghan C., Barry P.W. The science of nebulised drug delivery. *Thorax*. 1997;52(2):31–44. doi: 10.1136/thx.52.2008.s31.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Ингаляционная терапия у детей: новые возможности. *Пульмонология*. 2019;29(4):499–507. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-499-507.
- Lokshina E.E., Zaytseva O.V. Inhalation therapy in children: new opportunities. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2019;29(4):499–507. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-499-507.
- Melani A.S. Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal. *Respir Care*. 2012;57(7):1161–1174. Available at: <http://rc.rcjournal.com/content/57/7/1161>.
- Chrystyn H., van der Palen J., Sharma R., Barnes N., Delafont B., Mahajan A., Thomas M. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):22. doi: 10.1038/s41533-017-0016-z.
- Dhand R., Dolovich M., Chippis B., Myers T.R., Restrepo R., Farrar J.R. The role of nebulized therapy in the management of COPD: evidence and recommendations. *COPD*. 2012;9(1):58–72. doi: 10.3109/15412555.2011.630047.
- Ari A., Fink J.B., Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(6):319–332. doi: 10.1089/jamp.2011.0936.
- Dhand R. How should aerosols be delivered during invasive mechanical ventilation? *Respir Care*. 2017;62(10):1343–1367. doi: 10.4187/respcare.05803.
- Hess D.R. Aerosol therapy during noninvasive ventilation or high-flow nasal cannula. *Respir Care*. 2015;60(6):880–891. doi: 10.4187/respcare.04042.
- Berlinski A., Ari A., Davies P., Fink J., Majaeic C., Reyhler G. et al. Workshop report: aerosol delivery to spontaneously breathing tracheostomized patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30(4):207–222. doi: 10.1089/jamp.2016.1348.
- Girbes A.R., Beishuizen A., Strack van Schijndel R.J. Pharmacological treatment of sepsis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(4):355–361. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00606.x.
- Sun Y., Yang R., Zhong J.G., Fang F., Jiang J.J., Liu M.Y., Lu J. Aerosolised surfactant generated by a novel noninvasive apparatus reduced acute lung injury in rats. *Crit Care*. 2009;13(2):R31. doi: 10.1186/cc7737.
- Mohamed H.S., Meguid M.M. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study. *Saudi J Anaesth*. 2017;11(1):9–14. doi: 10.4103/1658-354X.197369.
- McAuley D.F., Laffey J.G., O'Kane C.M., Perkins G.D., Mullan B., Trinder T.J. et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(18):1695–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1403285.
- Hill N.S., Preston I.R., Roberts K.E. Inhaled Therapies for Pulmonary Hypertension. *Respir Care*. 2015;60(6):794–802. doi: 10.4187/respcare.03927.
- Wang S., Yu M., Zheng X., Dong S.A. Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. *Drug Deliv*. 2018;25(1):1898–1909. doi: 10.1080/10717544.2018.1523257.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M., Munck A., Ratjen F. et al. ECFS best practice guidelines: The 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Hill A.T., Sullivan A.L., Chalmers J.D., De Soyza A., Elborn J.S., Floto R.A. et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5:e000348. doi: 10.1136/bmjresp-2018-000348.
- Abdellatif S., Trifi A., Daly F., Mahjoub K., Nasri R., Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: A prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):26. doi: 10.1186/s13613-016-0127-7.
- Banerjee S., McCormack S. *Acetylcysteine for Patients Requiring Mucous Secretion Clearance: A Review of Clinical Effectiveness and Safety*. Ottawa: CADTH; 2019. 22 p. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546019/pdf/Bookshelf_NBK546019.pdf.
- Yang C., Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub4.
- Monk R., Graves M., Williams P., Strange C. Inhaled alpha 1-antitrypsin: Gauging patient interest in a new treatment. *COPD*. 2013;10(4):411–415. doi: 10.3109/15412555.2012.758698.
- Stolk J., Tov N., Chapman K.R., Fernandez P., MacNee W., Hopkinson N.S. et al. Efficacy and safety of inhaled alpha1-antitrypsin in patients with severe alpha1-antitrypsin deficiency and frequent exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1900673. doi: 10.1183/13993003.00673-2019.
- Bennett J.V., Fernandez de Castro J., Valdespino-Gomez J.L., Garcia-Garcia Mde L., Islas-Romero R., Echaniz-Aviles G. et al. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: Randomized trials in Mexican schoolchildren. *Bull World Health Organ*. 2002;80(10):806–812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2567652/pdf/12471401.pdf>.
- McCarthy S.D., González H.E., Higgins B.D. Future Trends in Nebulized Therapies for Pulmonary Disease. *J Pers Med*. 2020;10(2):37. doi: 10.3390/jpm10020037.
- Glas G.J., Serpa Neto A., Horn J., Cochran A., Dixon B., Elamin E.M. et al. Nebulized heparin for patients under mechanical ventilation: An individual patient data meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2016;6:33. doi: 10.1186/s13613-016-0138-4.
- Respaud R., Marchand D., Parent C., Pelat T., Thuillier P., Tournamille J.F. et al. Effect of formulation on the stability and aerosol performance of a nebulized antibody. *Mabs*. 2014;6:1347–1355. doi: 10.4161/mabs.29938.
- Fan W., Nakazawa K., Abe S., Inoue M., Kitagawa M., Nagahara N., Makita K. Inhaled aerosolized insulin ameliorates hyperglycemia-induced inflammatory responses in the lungs in an experimental model of acute lung injury. *Crit Care*. 2013;17(2):R83. doi: 10.1186/cc12697.
- Standaert T.A., Morlin G.L., Williams-Warren J., Joy P., Pepe M.S., Weber A. et al. Effects of repetitive use and cleaning techniques of disposable jet nebulizers on aerosol generation. *Chest*. 1998;114(2):577–586. doi: 10.1378/chest.114.2.577.
- Alexander L., Carson J., McCaughan J., Moore J.E., Millar B.C. Thinking inside the box: nebulizer care, safe storage, and risk of infection in cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20190226. doi: 10.36416/1806-3756/e20190226.

Информация об авторе:

Белоцерковская Юлия Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры 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: beloyuliya@yandex.ru

Information about the author:

Yulia G. Belotserkovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: beloyuliya@yandex.ru

T2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент

Н.А. Кузубова ✉, ORCID: 0000-0002-1166-9717, e-mail: kuzubova@mail.ru

О.Н. Титова, ORCID: 0000-0003-4678-3904

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Резюме

T2-ассоциированные заболевания представляют собой группу гетерогенных иммуноопосредованных заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА), хронический полипозный риносинусит (ХПРС), атопический дерматит (АтД), объединенных общими патогенетическими механизмами, в основе которых лежит иммунный ответ 2-го типа (T2-воспаление). Интерлейкины 4 и 13 (ИЛ-4, ИЛ-13) играют ключевую роль в T2-воспалении, активируя множественные медиаторы и типы клеток, участвуя в дифференцировке Т-лимфоцитов и переключении В-лимфоцитов на продукцию специфического иммуноглобулина Е (IgE), способствуют миграции эозинофилов в ткани и ремоделированию дыхательных путей (ДП). Выбор оптимальной таргетной терапии исходя из патогенеза T2-ассоциированных заболеваний и наличия коморбидных заболеваний является стратегически важной задачей с учетом требований персонализированной медицины. В статье обсуждается современная терминология T2-воспаления, ключевые цитокины, вовлеченные в патогенез атопических заболеваний, биомаркеры T2-воспаления как критерии доказательства T2-воспаления, место анти-ИЛ-4-/ИЛ-13-таргетной биологической терапии в международных руководствах по терапии тяжелой БА (Глобальной инициативы по БА GINA 2020 и рекомендаций Европейской академии аллергии и клинической иммунологии ЕААСI 2020), влияние препарата дупилумаб на такие клинически значимые исходы, как снижение частоты тяжелых обострений и улучшение функции легких, снижение потребности в пероральных глюкокортикостероидах (ГКС) у пациентов с БА, доказательная база препарата дупилумаб у пациентов с ХПРС и АтД, а также дальнейшие перспективные научные направления для применения анти-ИЛ-4-/ИЛ-13-таргетной терапии.

Ключевые слова: T2-ассоциированные заболевания, T2-воспаление, интерлейкины 4 и 13, биологическая терапия, дупилумаб

Для цитирования: Кузубова Н.А., Титова О.Н. T2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент. *Медицинский совет*. 2020;(17):57–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

T2-associated diseases: focus on the comorbid patient

Natalia A. Kuzubova ✉, ORCID: 0000-0002-1166-9717, e-mail: kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova, ORCID: 0000-0003-4678-3904

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

T2-associated diseases are a group of heterogeneous immune-mediated diseases such as bronchial asthma (BA), chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), atopic dermatitis (AD), based common pathogenetic mechanisms with the type 2 immune response (T2 inflammation). Interleukins 4 and 13 (IL-4, IL-13) play a key role in T2 inflammation, activating multiple mediators and types of cell, participating in the differentiation of T-lymphocytes and switching B-lymphocytes to the production of specific immunoglobulin E (IgE), promote migration eosinophils in tissue and airway remodeling. Taking into account pathogenesis of the T2-related diseases and presence of comorbid diseases is a strategically important goal for the optimal targeted therapy. The article discusses the contemporary terminology of T2 inflammation, key cytokines involved in the pathogenesis of atopic diseases, biomarkers of T2 inflammation as criteria for proving T2 inflammation, the place of anti-IL-4/IL-13 targeted biological therapy in international Guidelines for the treatment of severe BA GINA 2020 and EACCI 2020 recommendations, the effect of dupilumab on such clinically significant outcomes as a decrease in the frequency of severe exacerbations and an improvement in lung function, a decrease in the need for oral glucocorticosteroids (GCS) in patients with BA, the evidence base for dupilumab in patients with CRSwNP and AD, as well as further promising research directions for use anti-IL-4/IL-13 targeted therapy.

Keywords: T2-associated diseases, T2-inflammation, interleukins 4 and 13, biological therapy, dupilumab

For citation: Kuzubova N.A., Titova O.N. T2-associated diseases: focus on the comorbid patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):57–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64.

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

ВВЕДЕНИЕ

Около 300 млн человек в мире страдают бронхиальной астмой (БА), при этом по крайней мере 250 тыс. человек ежегодно умирают от БА, что делает ее наиболее распространенным хроническим заболеванием легких [1]. В клинической практике мы часто можем встретить сочетание БА с другими заболеваниями – аллергическим ринитом, хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС), atopическим дерматитом (АтД) [2–4]. Доказано, что дети с АтД имеют очень высокий риск развития БА по сравнению с детьми без АтД. В свою очередь, у пациентов с неконтролируемой персистирующей астмой более высокий риск развития заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление. В настоящее время не вызывает сомнений, что данные заболевания, на первый взгляд никак между собой не связанные, имеют общую патогенетическую основу, т. к. в их развитии лидирующую роль играет Т2-воспаление, и основными драйверами иммунного ответа являются интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13 [5, 6].

Т2-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТЕРМИНОЛОГИЯ, ИЗМЕНЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

Ранее считалось, что цитокины ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 синтезируются только Th2-лимфоцитами – особой субпопуляцией Т-хелперов, являющейся частью адаптивной иммунной системы, и в литературе использовалась такая формулировка, как Th2-иммунный ответ. Однако за последние годы появились сведения о том, что эти цитокины, а также другие цитокины Th2-опосредованного пути могут также синтезироваться не только Th2-лимфоцитами, но и другими клетками, включая базофилы, тучные клетки, эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ВЛК2 или ILC2), в связи с чем терминология претерпела изменения. Поэтому иммунный ответ, при котором доминируют данные цитокины, корректно называть не «Th2-опосредованный иммунный ответ» или «Th2-опосредованная воспалительная реакция», а «иммунный ответ 2-го типа» и «воспалительная реакция/воспаление 2-го типа/Т2-воспаление». Данный термин закреплен в литературе и используется в клинических рекомендациях.

Без сомнения, воспаление 2-го типа играет важную роль в патогенезе астмы. Не случайно БА, обусловленную Т2-воспалением, называют Т2-астмой. Роль воспаления 2-го типа была признана экспертами Глобальной инициативы по лечению и профилактике астмы (Global Initiative for Asthma, GINA), что нашло отражение в обновленных рекомендациях GINA 2020. В них сказано, что воспаление 2-го типа, в котором участвуют цитокины ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, встречается у половины пациентов с БА¹.

Говоря о фенотипах Т2-астмы, пациенты с БА, обусловленной воспалением 2-го типа, или *T2-high asthma*, – это пациенты с аллергическим и/или эозинофильным

фенотипом (а при их сочетании принято говорить о смешанном фенотипе или смешанной БА), аспирииндуцированным респираторным заболеванием (АИРЗ), астмой физического усилия. БА, не связанная с воспалением 2-го типа, характеризуется поздним началом, ее фенотипы ассоциируются с ожирением, курением, нейтрофильным воспалением (*T2-low asthma*) [7, 8].

Концепция патогенеза Т2-ассоциированных заболеваний имеет огромное значение. Понимание, что внешне несвязанные заболевания могут иметь общие иммунные механизмы развития, может кардинальным образом повлиять на стратегию терапии. Таким образом, иммунный ответ 2-го типа играет роль в патогенезе таких Т2-ассоциированных заболеваний, как БА, аллергический ринит, ХПРС, АтД, хроническая идиопатическая крапивница и эозинофильный эзофагит. Соответственно, цитокинами, играющими ведущую роль в развитии данных заболеваний, являются ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, они же становятся потенциальными терапевтическими мишенями [9–11].

Т2-ВОСПАЛЕНИЕ И КЛЮЧЕВЫЕ ЦИТОКИНЫ

Когда воздействию антигена подвергаются эпителиальные барьеры, например эпителиальная выстилка дыхательных путей и кожа, ткани отвечают на это путем активации клеточно-опосредованного иммунного ответа 2-го типа за счет тучных клеток, базофилов, эозинофилов и активированных альтернативным путем макрофагов, которые совместно высвобождают провоспалительные медиаторы, токсиннейтрализующие ферменты и токсины, направленные против чужеродного агента. Однако воздействие этих же молекул приводит к возникновению существенных проблем, таких как воспаление, отек, избыточная продукция слизи, бронхоспазм и ремоделирование дыхательных путей (ДП) [12–14].

Иммунный ответ 2-го типа, связанный с аллергическими реакциями, участвует также в защите от гельминтов и ядов [15, 16]. Основные функции Т2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5 представлены в *табл.*

Функциональная роль Т2-цитокинов при различных аллергических заболеваниях сомнения не вызывает. ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 активно участвуют в Т2-воспалении и дифференцировке Т-лимфоцитов. Кроме того, в воспалительном ответе задействованы тучные клетки, которые активизируются под влиянием иммуноглобулина изотипа Е (IgE). ИЛ-4 вызывает переключение В-лимфоцитов на синтез аллерген-специфического IgE. IgE связывается с FcεR1-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов, подготавливая их к высвобождению гистамина при повторной встрече с этим аллергеном. ИЛ-5 в основном вызывает дифференцировку и поддерживает выживание эозинофилов в костном мозге. ИЛ-13 также способствует переключению В-лимфоцитов на синтез IgE и вызывает избыточную продукцию слизи, гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладких мышц и активацию макрофагов. Все эти три цитокина способствуют продвижению/миграции эозинофилов в ткани [17].

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.

● **Таблица.** Функции ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5. Адаптировано из [9, 18–21]

● **Table.** Functions of IL-4, IL-13, IL-5. Adapted from [9, 18–21]

ИЛ-4	ИЛ-13	ИЛ-5
Дифференцировка Th2-клеток		
	Гиперплазия бокаловидных клеток Чрезмерная секреция слизи Отложение коллагена	
		Дифференцировка и выживание эозинофилов
Привлечение и миграция эозинофилов в ткани		
Переключение В-клеток на синтез IgE; дегрануляция тучных клеток и базофилов		
Дисфункция эпителиального барьера и нарушение баланса микробиоты		
Ремоделирование ткани		

ИЛ – интерлейкин, Th2 – Т-хелперы 2-го типа, IgE – иммуноглобулин E.

ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ключевую роль в ремоделировании ДП. При астме часто возникают повреждения эпителия ДП. После повреждения начинается процесс восстановления поврежденного участка, который можно рассматривать как наличие хронической раны, заживление которой невозможно из-за продолжающегося воздействия повреждающего фактора. Как и в случае других типов хронических ран, организм пытается помочь заживлению поврежденного эпителия путем продукции факторов роста. В результате фибробласты синтезируют избыточное количество коллагена, возникает фиброз, а также увеличение размеров и число клеток гладких мышц дыхательных

путей, при этом ремоделирование бронхов на уровне мелких бронхов считается необратимым механизмом (рис. 1).

Установлено, что именно ИЛ-13 участвует в развитии фиброза посредством трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Под действием ИЛ-13 возрастает число бокаловидных клеток, утолщается гладкая мускулатура, развиваются субэпителиальный фиброз, ангиогенез, происходит увеличение бронхиальных желез, что приводит к сужению просвета бронхов. Доказано, что ИЛ-13 увеличивает приток ионов кальция в гладкомышечные клетки (ГМК) ДП в ответ на ингаляцию гистамина. В итоге ИЛ-13 увеличивает сократимость и массу ГМК ДП, увеличивает процессы их пролиферации [23–25].

Таким образом, функции ИЛ-4 и ИЛ-13 частично совпадают и реализуются на уровне ремоделирования бронхиального дерева, особенно на уровне мелких бронхов, поэтому поиск терапевтических путей, способных воздействовать на этот фактор, чрезвычайно важен. Антитела к ИЛ-4 и ИЛ-13 могут в значительной степени влиять на эти компоненты. Системная таргетная биологическая терапия воздействует прежде всего на мускулатуру мелких бронхов. Мелкие бронхи – часть респираторного тракта, участвующая не только в проведении воздуха, но и газообмене (влияя на вентиляционно-перфузионное отношение). Улучшение вентиляции неизменно приводит к улучшению вентиляционно-перфузионного отношения, а, следовательно, к улучшению газообмена [25].

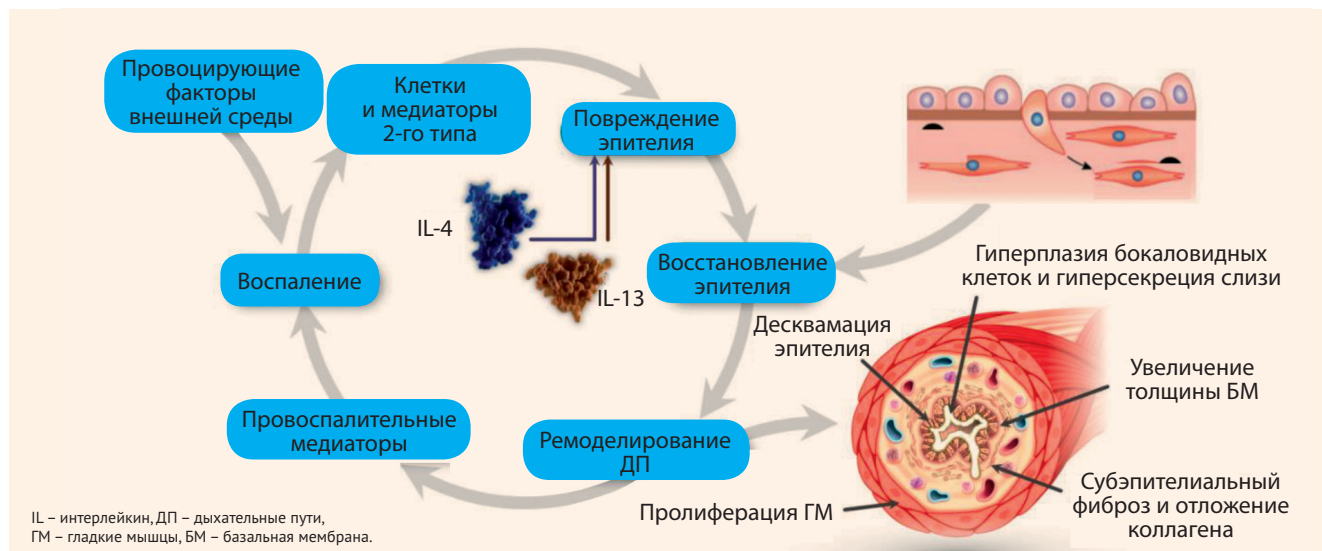
БИОМАРКЕРЫ Т2-АСТМЫ

Согласно международным руководствам по лечению тяжелой БА, определение биомаркеров Т2-воспаления является обязательным перед инициацией биологической терапии² [26].

² Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.

● **Рисунок 1.** Влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 на ремоделирование дыхательных путей. Адаптировано из [5, 13, 14, 22]

● **Figure 1.** Effect of IL-4 and IL-13 on airway remodelling. Adapted from [5, 13, 14, 22]



Долгое время в медицинской практике существовал только один дифференциальный диагностический критерий для выявления БА: наличие эозинофилии и бронхообструктивного синдрома. Позже стало понятно, что астма может ассоциироваться не только с эозинофильным воспалением, но и с другими воспалительными механизмами. Основные иммунно-воспалительные пути развития тяжелой астмы включают T2-высокий, T2-низкий и смешанные эндотипы, которые могут иметь определенные генетические и эпигенетические, метаболические, нейрогенные и ремоделирующие характеристики. Примерно у 50–70% пациентов бронхиальная астма относится к высокому 2-эндотипу (*T2-high*), при котором в образцах ткани бронхов определяется более высокий уровень IgE, содержание эозинофилов в периферической крови, фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и уровни цитокинов 2-го типа в образцах ткани бронхов, чем у пациентов, страдающих бронхиальной астмой с низким 2-эндотипом (*T2-low*) [26–30].

Биомаркерами T2-воспаления являются эозинофилы крови и мокроты, общие IgE/аллергенспецифические IgE сыворотки, уровень FeNO и периостин сыворотки. Используют также биомаркеры хемотаксиса – эотаксин-3 плазмы (CCL26) и тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC) сыворотки крови. Однако важно понимать, что ни один биомаркер в полной мере не отражает процессы, лежащие в основе T2-воспаления у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА [31, 32].

КОНЦЕПЦИЯ ЕДИНЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Согласно концепции «единых дыхательных путей» предполагается наличие взаимосвязи между воспалительными заболеваниями верхних и нижних отделов ДП, в основе которых лежит T2-воспаление [33–35]. Подтверждением данной теории стала корреляция между признаками воспалительного ответа 2-го типа в верхних и нижних отделах ДП у пациентов с ХПРС и БА, заключающаяся в повышении секреции цитокинов 2-го типа, IgE-опосредованном высвобождении иммунных медиаторов и повреждении эпителиального барьера [36, 37].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ T2-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Появление биологических препаратов для лечения астмы стало гигантским скачком вперед в борьбе с тяжелой астмой [26].

За последние 20 лет в области биологической терапии тяжелой БА произошел прорыв.

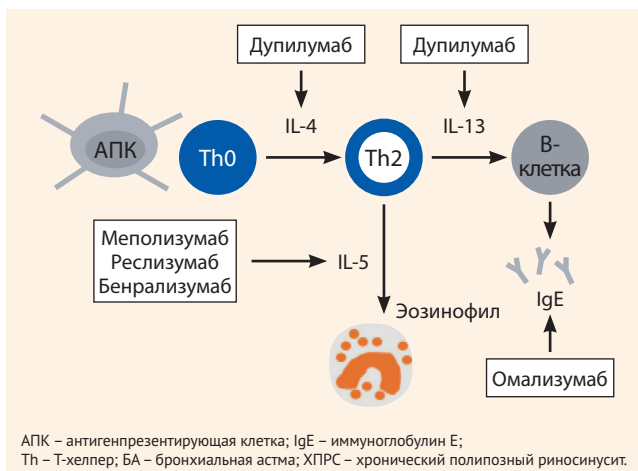
В России и за рубежом для биологической терапии БА зарегистрированы и уже применяются в клинической практике следующие препараты: омализумаб (моноклональное анти-IgE-антитело), меполизумаб (моноклональное антитело к ИЛ-5), реслизумаб (моноклональное антитело к ИЛ-5) и бенрализумаб – моноклональное антитело к рецептору ИЛ-5, одобренные для лечения

эозинофильной астмы. Однако данные биологические препараты не влияют на центральные сигнальные молекулы T2-воспаления – ИЛ-4 и ИЛ-13 и одобрены для применения только у пациентов с БА (омализумаб также может применяться при хронической крапивнице и ХПРС (в Европе)). В связи с этим особый интерес представляет дупилумаб (Дупиксент®) – ингибитор ИЛ-4 и ИЛ-13, одобренный для применения и в России, и в мире при целом ряде T2-ассоциированных заболеваний: БА, АтД и ХПРС. Дупилумаб представляет собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело (IgG4), которое связывается с общей альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4 и блокирует сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13 [38].

Поскольку у сигнальных путей ИЛ-4 и ИЛ-13 есть специфические и частично дублирующие друг друга функции, их блокада с помощью дупилумаба подавляет воспалительный каскад, опосредованный T2-клетками [5]. Таким образом, понимание патогенеза T2-воспаления является основой для выбора таргетной терапии T2-ассоциированных заболеваний (*рис. 2*).

● **Рисунок 2.** Точки приложения T2-таргетных препаратов. Адаптировано из [39]

● **Figure 2.** Points of application of T2-targeted drugs. Adapted from [39]



Лечению пациентов с тяжелой БА биологическими препаратами посвящены отдельные международные руководства (GINA 2019, GINA 2020, EAACI 2020).

Как же выбрать оптимальный биологический препарат для пациента с T2-коморбидными заболеваниями?

Согласно обновленным рекомендациям GINA 2020, перед инициацией таргетной терапии прежде всего необходимо оценить фенотип тяжелой астмы и выявить наличие тех или иных критериев T2-воспаления. Таковыми могут быть эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл или FeNO ≥ 20 ppb (частиц на 1 млрд), эозинофилы мокроты $\geq 2\%$ и/или аллергическая астма, либо астма, требующая применения пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). При наличии сенсibilизации и повышенного уровня IgE можно использовать анти-IgE-препараты. Если у пациента с высокой частотой

обострений имеется выраженное эозинофильное воспаление (эозинофилы крови ≥ 300 кл/мкл), следует рассмотреть применение анти-ИЛ-5-терапии. Эксперты GINA отмечают место анти-ИЛ-4 (дупилумаба) для таргетной терапии тяжелой эозинофильной астмы, Т2-астмы в целом и гормональнозависимой астмы. Дупилумаб также показан для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД и ХПРС³.

Первоочередной выбор биологического препарата, таргетно воздействующего на Т2-воспаление, основан на биомаркерах и предикторах ответа, во внимание должны приниматься доступность терапии, стоимость, частота дозирования, путь введения (подкожный или внутривенный) и предпочтения пациента. Ответ на биологическую терапию оценивается через 4 мес., и при положительной динамике терапию продолжают с повторной оценкой каждые 3–6 мес. Если пациент не реагирует на первоначальную терапию, однако по-прежнему удовлетворяет критериям Т2-астмы, GINA 2020 рекомендует перейти на другой биологический препарат. В руководстве GINA 2020 отмечено, что в настоящее время нет четко определенных критериев хорошего ответа на биологическую терапию, и в качестве важных факторов рекомендуется учитывать частоту обострений, контроль симптомов, функцию легких, побочные эффекты терапии, интенсивность лечения (включая дозу пероральных ГКС) и удовлетворенность пациентов⁴.

Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (EAACI) ежегодно разрабатывает и обновляет свои рекомендации, чтобы помочь медицинским работникам и исследователям в принятии клинических решений для обеспечения пациентов медицинской помощью высокого уровня. В руководстве EAACI 2020 также отмечено первоочередное фенотипирование тяжелой астмы для идентификации аллергического и эозинофильного фенотипов и фенотипов, отличных от Т2-профиля. Данный стратифицированный подход основан на определении биомаркеров, имеющих клиническое значение, таких как эозинофилы в крови или мокроте, FeNO и специфический IgE. Кроме того, в руководстве EAACI представлены подходы к биологической терапии тяжелой астмы в соответствии с принципом GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, available at www.gradeworkinggroup.org) для каждого биологического препарата и оцениваемого исхода. Предложен алгоритм использования биопрепаратов в практике, а также будущие приоритетные направления и исследования [26].

В соответствии с принципом GRADE, исходы, связанные с астмой, были определены как *критически важные, важные и низкой значимости*.

Критически важными исходами являются: тяжелые обострения астмы, контроль астмы (ACQ и ACT), качество жизни и безопасность терапии. *Важные исходы*: улучшение функции легких (ОФВ₁), снижение дозы ГКС и ингаляционных ГКС, потребность в «терапии спасения». Влияние на FeNO, эозинофилы мокроты и крови являются сурrogатными исходами *низкой значимости*.

В зависимости от наличия доказательной базы и влияния биологического препарата на данные исходы уровень рекомендаций в отношении каждого таргетного препарата определялся как *сильные* и *условные*.

В EAACI 2020 подчеркивается ключевая роль цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 в инициации и хронизации Т2-воспаления [26]. Дупилумаб рекомендован для взрослых пациентов и пациентов старше 12 лет с неконтролируемой Т2-астмой, при этом снижение количества обострений, снижение дозы или отмена ГКС и улучшение функции легких имеют уровень *сильных рекомендаций* (рис. 3). Дупилумаб может быть рекомендован у взрослых и подростков с тяжелой Т2-астмой и у взрослых пациентов с ХПРС, неконтролируемым, несмотря на оптимальную терапию.

Таким образом, согласно международным руководствам GINA (2019, 2020), EAACI 2020, дупилумаб может быть рекомендован в качестве дополнительной терапии у пациентов старше 12 лет с:

- тяжелой гормональнозависимой БА,
- тяжелой эозинофильной БА и тяжелой Т2-астмой,
- тяжелой БА и сопутствующим среднетяжелым/тяжелым АтД и/или сопутствующим ХПРС.

● **Рисунок 3.** Рекомендации по применению дупилумаба в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2-астмой [27]

● **Figure 3.** Recommendations for administration of dupilumab as adjunctive supportive therapy in adults and children aged 12–17 years with severe uncontrolled T2-asthma [27]

1. Дупилумаб рекомендуется взрослым и детям 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2-астмой*, несмотря на оптимальную базисную терапию с целью:	Снижение количества тяжелых обострений астмы	Сильная рекомендация
	Уменьшение дозы или отмены пероральных кортикостероидов**	Сильная рекомендация
	Улучшение качества жизни	Условная рекомендация
	Улучшение контроля астмы	Условная рекомендация
	Улучшение функции легких***	Сильная рекомендация
	Уменьшение использования препаратов скорой помощи****	Условная рекомендация
2. Дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, однако долгосрочные данные по безопасности (до 2 лет) экстраполированы из исследований у пациентов с атопическим дерматитом; рекомендуется тщательное репортирование нежелательных лекарственных реакций		Условная рекомендация

Примечания:

* Популяция: тяжелая астма, не контролируемая средними/высокими дозами ИГКС, плюс до 2 дополнительных базисных препаратов, включая ГКС; Т2-воспаление (согласно требованиям ЕМА) характеризуется повышением уровня эозинофилов в крови (> 300 кл/мкл) и/или повышением FeNO > 20 ppb (частиц на 1 млрд).

** Популяция: пациенты с тяжелой гормонозависимой астмой, получающих базисную терапию ГКС и высокие дозы ИГКС в сочетании со вторым базисным препаратом.

*** Популяция: подгруппа взрослых с эозинофилами крови > 300 клеток/мкл или с уровнем FeNO > 50 ppb (частиц на 1 млрд) или пациенты с гормональнозависимой астмой (базисная терапия ГКС).

**** Хотя величина эффекта невелика, это может быть оправданно для пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов из-за применения лекарств.

³ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.

⁴ Ibid.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРЕПАРАТА ДУПИЛУМАБ У ПАЦИЕНТОВ С БА, ХПРС И АТД

В РФ дупилумаб одобрен в 2019 г. и в настоящее время может применяться для дополнительной поддерживающей терапии пациентов в возрасте 12 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА, у пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения с 6 лет и в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым ХПРС.

Дупилумаб отличается особым механизмом действия: он специфически связывается с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13 и экспрессируемой множеством вовлеченных в процесс воспаления типов клеток (тучные, эпителиальные, бокаловидные клетки, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты), ингибируя связывание как ИЛ-4, так и ИЛ-13 с рецепторами 1-го и 2-го типов. Ингибирование сигнальных путей ИЛ-4 и ИЛ-13, принимающих участие в воспалении 2-го типа, приводит к подавлению индуцированных цитокинами воспалительных ответов, а также подавлению продукции биомаркеров воспаления и клеток, участвующих в воспалении, включая эозинофилы, IgE, FeNO [5, 40].

Долгосрочная эффективность дупилумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА изучена в исследовании LIBERTY ASTHMA QUEST, которое представляло собой классическое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы, являясь крупнейшим исследованием биологического препарата у пациентов с неконтролируемой персистирующей астмой (n = 1902, включались подростки старше 12 лет и взрослые) [40]. Набор в исследование осуществляли на основании только клинических критериев из широкой популяции пациентов с БА; при включении пациентов не учитывали сведения о каких-либо заранее установленных биомаркерах (минимальные требования к исходным уровням эозинофилов в крови или любых других биомаркеров 2-го типа отсутствовали). В общей популяции пациентов у 82% отмечалось сопутствующее Т2-ассоциированное заболевание в анамнезе. В исследовании LIBERTY ASTHMA QUEST терапия дупилумабом приводила к улучшению по всем оцениваемым исходам в общей популяции пациентов: частота тяжелых обострений при применении препарата дупилумаб в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед. снижалась на 48%, а при применении в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед. – на 46%. Эффективность терапии не зависела от исходных уровней эозинофилов и FeNO. Тем не менее более выраженные и устойчивые результаты отмечались у пациентов с повышенными исходными уровнями эозинофилов и FeNO. Улучшение функции легких регистрировалось уже через две недели после первой инъекции, при этом устойчивое улучшение функции легких наблюдалось на протяжении всего 52-недельного периода лечения.

Результаты исследования LIBERTY ASTHMA QUEST продемонстрировали, что терапия дупилумабом способствует существенному росту объема ОФВ₁, измеренного до применения бронходилататоров. Уже на второй неде-

ле применения дупилумаба отмечается статистически значимое улучшение легочной функции, стойко сохраняющееся до 52-й нед. лечения. Высокие постбронходилатационные показатели подтверждают эффективность дупилумаба в улучшении легочной функции [41].

Дупилумаб обеспечил клинически значимое улучшение показателей контроля бронхиальной астмы в общей популяции по сравнению с группой плацебо, о чем свидетельствуют показатели ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire 5) и соответствующее улучшение качества жизни, измеренное по шкале AQLQ(S) (Asthma Quality of Life Questionnaire S). Улучшение показателей ACQ-5 и AQLQ(S) были зарегистрированы уже через 2 нед., и это улучшение сохранялось на протяжении 52 нед. терапии.

Для оценки **стероидсберегающей эффективности дупилумаба** у пациентов с тяжелой гормональнозависимой бронхиальной астмой было проведено исследование VENTURE [42]. В данное двойное слепое рандомизированное исследование включали пациентов с тяжелой гормональнозависимой бронхиальной астмой, принимавших пероральные ГКС в качестве базисной терапии, независимо от исходного числа эозинофилов или других биомаркеров Т2-воспаления (n = 210, подростки старше 12 лет и взрослые). Среднее общее снижение ежедневной дозы пероральных ГКС при сохранении контроля над астмой составило 70,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дупилумаб. Частота тяжелых обострений при применении препарата дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед. снизилась на 59% при одновременном снижении дозы или отмене пероральных ГКС. Клинически значимое улучшение ОФВ₁ наблюдалось уже на второй неделе после первой инъекции препарата дупилумаб и сохранялось в течение всего периода исследования (24 нед.). Разница между абсолютными значениями пребронходилатационного ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем к 24-й нед. в исследовании VENTURE составила 0,22 л в группе дупилумаба по сравнению с плацебо.

В обоих исследованиях фазы 3 (QUEST и VENTURE) дупилумаб характеризовался благоприятным профилем безопасности. Очень частой нежелательной реакцией среди пациентов, получающих дупилумаб, была эритема в месте инъекции (14,6%), а отек и зуд в месте инъекции отмечены как частые нежелательные реакции и наблюдались у 4,8% и 4,7% пациентов соответственно. У пациентов, получавших препарат дупилумаб, наблюдалось повышение уровня эозинофилов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при этом количество эозинофилов снижалось почти до базовых уровней на протяжении периода наблюдения [42, 43]. Предлагаемый механизм транзиторной эозинофилии может быть связан с механизмом действия препарата: ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13 приводит к снижению продукции эотаксинов и молекул клеточной адгезии (VCAM1), которые ответственны за миграцию эозинофилов в ткани дыхательных путей, что может привести к временному повышению количества циркулирующих эозинофилов [43, 44].

Кроме того, применение дупилумаба, по данным исследований QUEST и VENTURE, приводило к быстрому, стойкому и статистически значимому снижению уровня хемокина эотаксина-3 в плазме по сравнению с плацебо, который, как известно, действует как мощный хемотрактант эозинофилов.

В двух международных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях SINUS-24 (24 нед.) и SINUS-52 (52 нед.) изучалась эффективность и безопасность дупилумаба при добавлении к стандартной терапии **у пациентов с тяжелым ХПРС** [45]. В качестве первичных конечных точек эффективности проводили эндоскопическую оценку полипов носа по шкале NPS (Nasal Polyps Score) и оценивали тяжесть назальной обструкции. Важно отметить, что 59% пациентов в данных исследованиях имели в качестве коморбидного заболевания астму, у 28% пациентов отмечено АИРЗ в анамнезе. Большинство пациентов (97%) ранее получали системные ГКС (64–81%) или подвергались хирургическому лечению (58–74%).

У пациентов с тяжелым неконтролируемым ХПРС добавление дупилумаба к терапии мометазона фууроатом (назальный спрей) привело к значимому улучшению всех оцениваемых исходов: улучшение по шкале NPS и снижение тяжести назальной обструкции наблюдались уже на момент первой оценки (через 4–8 нед. после старта терапии дупилумабом) и продолжались на протяжении всего периода лечения. Лечение дупилумабом приводило к улучшению пневматизации носовых пазух, симптомов риносинусита, облегчению anosмии и повышению связанного со здоровьем качества жизни пациентов. У пациентов, получавших дупилумаб, снижалась потребность в применении системных ГКС (на 74% ниже в группе дупилумаба по сравнению с плацебо) и хирургическом лечении (на 83% ниже в группе дупилумаба по сравнению с плацебо). Терапия дупилумабом переносилась хорошо, количество нежелательных реакций в целом было выше в группе плацебо.

В согласительном документе European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020) рекомендуется применение дупилумаба у пациентов с ХПРС, удовлетворяющих критериям для лечения моноклональными антителами [46].

На сегодняшний день дупилумаб является первым в мире и единственным в России одобренным биологическим препаратом для терапии ХПРС.

Профиль эффективности и безопасности **дупилумаба у пациентов с АтД** изучен в международных рандомизированных исследованиях 3-й фазы SOLO-1, 2, CAFÉ и CHRONOS, в которые включали пациентов с АтД средне-тяжелого и тяжелого течения, при этом у более чем 60% пациентов имелось какое-либо другое Т2-ассоциированное заболевание. На фоне лечения дупилумабом сообщалось о значительном уменьшении выраженности клинических проявлений и симптомов атопического дерматита по всем оцениваемым параметрам, сохранявшемся на протяжении всего периода наблюдения (до 52 нед.) [47]. В открытом продленном исследовании LIBERTY AD OLE (open-label extension) дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и устойчивой эффективности на протяжении 3 лет наблюдений [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Т2-воспаление лежит в основе целого ряда заболеваний, таких как БА, аллергический ринит, ХПРС, АтД, АИРЗ, эозинофильный эзофагит и др. Ключевыми цитокинами, участвующими в каскаде воспалительных реакций при Т2-воспалении, являются ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе Т2-ассоциированных заболеваний, является стратегически важным для принятия клинических решений в выборе оптимальной биологической терапии.

Дупилумаб, моноклональное антитело к рецептору ИЛ-4 и ИЛ-13, за счет ингибирования функций двух ключевых цитокинов подавляет Т2-воспалительный ответ и является наиболее предпочтительным препаратом для таргетной терапии коморбидных пациентов с Т2-ассоциированными заболеваниями. Перспективными и вселяющими надежду являются исследования эффективности дупилумаба при других Т2-ассоциированных заболеваниях.



Поступила / Received 17.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2020

Принята в печать / Accepted 30.09.2020

Список литературы / References

1. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Adv Exp Med Biol*. 2014;795:17–29. doi: 10.1007/978-1-4614-8603-9_2.
2. Ledford D.K., Lockett R.F. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1):78–86. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835c16b6.
3. Brunner P.M., Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Paller A.S., Kabashima K., Amagai M. et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):18–25. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.022.
4. Zheng T., Yu J., Oh M.H., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67–73. doi: 10.4168/aa.2011.3.2.67.
5. 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.
6. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T., Casale T.B. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1347–1358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
7. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. doi: 10.1038/nm.2678.
8. Braidot F., Tiotiu A., Kowal K., Mihaicuta S., Novakova P., Oguzulgen I.K. Phenotypes/endotypes-driven treatment in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):184–189. doi: 10.1097/ACI.0000000000000440.
9. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
10. Buzney C.D., Gottlieb A.B., Rosmarin D. Asthma and Atopic Dermatitis: A Review of Targeted Inhibition of Interleukin-4 and Interleukin-13 As Therapy for Atopic Disease. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(2):165–171. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885783>.
11. Matsunaga K., Katoh N., Fujieda S., Izuhara K., Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):187–196. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.002.

12. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):183–192. doi: 10.1038/nri2254.
13. Holgate S.T. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):872–897. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x.
14. Schleimer R.P., Berdnikov S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1752–1761. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.010.
15. Allen J.E., Sutherland T.E. Host protective roles of type 2 immunity: parasite killing and tissue repair, flip sides of the same coin. *Semin Immunol*. 2014;26(4):329–340. doi: 10.1016/j.smim.2014.06.003.
16. Gallo R.L., Nizet V. Innate barriers against infection and associated disorders. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2008;5(5):145–152. doi: 10.1016/j.ddmec.2008.04.009.
17. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Elsevier; 2018. 608 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-523-47978-3>.
18. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2015;64(2):121–130. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.006.
19. Ramanathan M.Jr., Lee W.K., Spannhake E.W., Lane A.P. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *Am J Rhinol*. 2008;22(2):115–121. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3136.
20. Wise S.K., Laury A.M., Katz E.H., Den Beste K.A., Parkos C.A., Nusrat A. Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(5):361–370. doi: 10.1002/alr.21298.
21. Schleimer R.P. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331–357. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401.
22. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57–65. doi: 10.1038/nri3786.
23. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(5):415–420. doi: 10.1007/s11882-013-0373-9.
24. Firszt R., Francisco D., Church T.D., Thomas J.M., Ingram J.L., Kraft M. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor- β 1 in airway fibroblasts in asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):464–473. doi: 10.1183/09031936.00068712.
25. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):551–569. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8.
26. Agache I., Akdis C., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T. et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2020 Jun 2. doi: 10.1111/all.14425.
27. Seys S.F., Scheers H., Van den Brande P., Marijse G., Dilissen E., Van Den Bergh A. et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients. *Respir Res*. 2017;18(1):39. doi: 10.1186/s12931-017-0524-y.
28. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):796. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
29. Peters M.C., Mekonnen Z.K., Yuan S., Bhakta N.R., Woodruff P.G., Fahy J.V. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):388–394. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.036.
30. Robinson D., Humbert M., Buhl R., Cruz A.A., Inoue H., Korom S. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161–175. doi: 10.1111/cea.12880.
31. McGregor M.C., Krings J.G., Nair P., Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433–445. doi: 10.1164/rccm.201810-1944Cl.
32. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(1):3–14. doi: 10.4168/air.2017.9.1.3.
33. Small P., Keith P.K., Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(S2):51. doi: 10.1186/s13223-018-0280-7.
34. Giavina-Bianchi P., Aun M.V., Takejima P., Kalit J., Agondi R.C. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93–100. doi: 10.2147/JAA.S81541.
35. Samitas K., Carter A., Kariyawasam H.H., Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy*. 2018;73(5):993–1002. doi: 10.1111/all.13373.
36. Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139–1151. doi: 10.1111/cea.12780.
37. Stevens W.W., Peters A.T., Tan B.K., Klingler A.I., Poposki J.A., Hulse K.E., Grammer L.C. et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812–2820.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
38. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227–244. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
39. Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emelyanov A.V., Belevskiy A.S. et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2020;30(2):227–244. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
40. Bice J.B., Leechawengwongs E., Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):108–115. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.013.
41. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496.
42. 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.
43. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
44. Shinkai A., Yoshisue H., Koike M., Shoji E., Nakagawa S., Saito A. et al. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol*. 1999;163(3):1602–1610. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10415065>.
45. Yoshifuku K., Matsune S., Ohori J., Sagara Y., Fukuiwa T., Kurono Y. IL-4 and TNF-alpha increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. *Rhinology*. 2007;45(3):235–241. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17956026>.
46. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., Hellings P.W., Amin N., Lee S.E. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
47. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
48. Gooderham M.J., Hong H.C., Eshtiaqui P., Papp K.A. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3S1):28–36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022.
49. Beck L.A., Thaçi D., Deleuran M., Blauvelt A., Bissonnette R., de Bruin-Weller M. et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(4):567–577. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x.

Информация об авторах:

Кузубова Наталья Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: kuzubova@mail.ru

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Information about the authors:

Natalia A. Kuzubova, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм

А.М. Костинов¹, ORCID: 0000-0001-9665-1382, e-mail: mono469@gmail.com

М.П. Костинов^{2,3}, ORCID: 0000-0002-1382-9403, e-mail: monolit.96@mail.ru

К.В. Машилов², ORCID: 0000-0003-1076-1930, e-mail: k.v.mashilov@yandex.ru

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В обзоре рассматриваются клинические и эпидемиологические связи между COVID-19 и пневмониями. При этом обсуждаются как общие закономерности, связывающие вирусные респираторные инфекции и бактериальные инфекции нижних дыхательных путей, так и последние данные, касающиеся непосредственно COVID-19. Отдельно анализируются клинические аспекты вторичных инфекций, особенности их этиологии, течения и исходов. В публикации дается краткий очерк, посвященный истории развития разработки вакцин против пневмококковой инфекции. Описываются ныне существующие вакцины против пневмококковой инфекции, дается их краткая характеристика и индивидуальные особенности, разбираются их клинико-иммунологические преимущества и недостатки. Приводятся данные об эффективности проведения вакцинопрофилактики с использованием пневмококковой вакцины. Отдельно рассматриваются специфические и неспецифические эффекты вакцинопрофилактики как на популяционном уровне в целом, так и на уровне отдельного организма в частности при применении вакцин против пневмококков. Приводятся данные о предполагаемых биохимических и молекулярных механизмах этих эффектов. Опираясь на приведенные данные, обосновывается необходимость использования пневмококковых вакцин в профилактике распространения SARS-Cov2-вируса, профилактике осложнений COVID-19 и реабилитации пациентов, перенесших эту инфекцию. При рассмотрении роли вакцин против пневмококковой инфекции в реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, анализируются их потенциальные возможности как в ускорении восстановления нормального функционирования иммунной системы, так и в профилактике суперинфекций. Намечаются пути дальнейших исследований в этом направлении, к которым можно отнести разработку протоколов для отдельных групп пациентов с сопутствующими заболеваниями и иммунокомпрометированных контингентов. В этом направлении подчеркивается роль тщательного и разностороннего исследования иммунологических и клинических показателей этой категории лиц.

Ключевые слова: COVID-19, осложнения, вакцинопрофилактика, пневмония, неспецифические эффекты

Для цитирования: Костинов А.М., Костинов М.П., Машилов К.В. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм. *Медицинский совет.* 2020;(17):66–73. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-66-73.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antagonism between pneumococcal vaccines and COVID-19

Anton M. Kostinov¹, ORCID: 0000-0001-9665-1382, e-mail: mono469@gmail.com

Mikhail P. Kostinov^{2,3}, ORCID: 0000-0002-1382-9403, e-mail: monolit.96@mail.ru

Cyrill V. Mashilov², ORCID: 0000-0003-1076-1930, e-mail: k.v.mashilov@yandex.ru

¹ Lomonosov State University Moscow; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The review examines the clinical and epidemiological links between COVID-19 and pneumonia. At the same time, both general patterns linking viral respiratory infections and bacterial infections of the lower respiratory tract are discussed, as well as recent data relating directly to COVID-19. The clinical aspects of secondary infections, the peculiarities of their etiology, course and outcomes are analyzed separately. The publication provides a short essay on the history of the development of vaccines against pneumococcal infection. The current vaccines against pneumococcal infection are described, their brief characteristics and individual characteristics are given, their clinical and immunological advantages and disadvantages are analyzed. The data on the effectiveness of vaccine prophylaxis using pneumococcal vaccine are presented. The specific and nonspecific effects of vaccine prophylaxis both at the population level and at the level of an individual organism as a whole and in particular when using vaccines against pneumococci are considered separately. Data on the putative biochemical and molecular mechanisms of these effects are presented. Based on the data presented, the need for the use of pneumococcal vaccines in the prevention of the spread of the SARS-Cov2 virus, the prevention of complications of COVID-19 and the rehabilitation of patients who have undergone this infection is substantiated. When considering the role of pneumococcal vaccines in the rehabilitation of patients who have undergone COVID-19, their potential is analyzed both in accelerating the restoration of the normal functioning of the immune system and in the prevention of superinfections. The ways of further research in this direction are outlined, which include the development of protocols for certain groups of patients with concomitant diseases and immuno-compromised contingents. In this direction, the role of a thorough and comprehensive study of the immunological and clinical indicators of this category of persons is emphasized.

Keywords: COVID-19, complications, vaccine prophylaxis, pneumonia, nonspecific effects

For citation: Kostinov A.M., Kostinov M.P., Mashilov C.V. Antagonism between pneumococcal vaccines and COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(17):66–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-66-73.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная новым коронавирусом 2019-nCoV-2 (SARS-CoV-2), продолжает оказывать значительное негативное социально-экономическое воздействие и создает нагрузку на мировое здравоохранение, угрожая безопасности населения. В ходе многих наблюдений было установлено, что тяжесть протекания заболевания, вызванного новым коронавирусом (COVID-19), находится в прямой зависимости от вирусной нагрузки на организм, а также от текущего состояния иммунной системы и особенностей ее реагирования на патоген [1–3]. Поэтому коморбидные заболевания, которые связаны с нарушением деятельности иммунной системы пациента, служат отягощающим фактором течения COVID-19 и требуют индивидуализированных методов лечения [1]. Учитывая, что, по различным данным, почти у 50% погибших от коронавируса пациентов вирусную инфекцию сопровождала бактериальная инфекция нижних дыхательных путей, чаще всего вызванная *Streptococcus pneumoniae*, вопрос профилактики пневмонии приобретает особую актуальность [4].

ПНЕВМОНИИ И ИХ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Пневмония представляет собой чрезвычайно распространенное и опасное для жизни заболевание. Эпидемиологически выделяют три типа пневмоний: внебольничную пневмонию, нозокомиальную (госпитальную) пневмонию и т. н. HAP (Healthcare Associated Pneumonia), которая развивается преимущественно у лиц, находящихся на лечении в социальных учреждениях или в домашних условиях, но посещающих центры гемодиализа. Такое разделение диктуется некоторыми особенностями возбудителей данных типов пневмоний, а также их клинической картины и методов их профилактики и лечения. *S. pneumoniae* является наиболее частой причиной внебольничной бактериальной пневмонии. Показатели заболеваемости колеблются в различных странах и регионах от 49 до 10%, составляя в среднем по Европе 19% [5, 6].

Заболеваемость пневмонией в различных странах также неодинакова и, вероятно, зависит от целого ряда биологических, географических и социально-экономических факторов. Так, в США она составляет 12 случаев на 1000 населения в год, а в Финляндии — 20 случаев [7]. При этом 20% этих больных требуют госпитализации, а средняя смертность среди них составляет 12–14% [7, 8]. В целом различные пневмонии поражают более 1% населения США ежегодно [8, pp. 35–66]. Заболеваемость пневмониями различается не только между регионами, но и в разных возрастных контингентах.

По зарубежным источникам, заболеваемость внебольничной пневмонией, вызванной пневмококком, возрастает с 18,2 на 1000 населения среди людей в возрасте 65–69 лет до 52,3 на 1000 населения среди людей старше 85 лет. Смертность в данном случае также возрастает — с 2,2% для людей младше 65 лет до 10,3% для людей старше этого возраста.

Другой категорией, наиболее подверженной риску заболеть пневмонией, являются дети.

Ежегодная заболеваемость пневмонией у детей младше 5 лет составляет от 34 до 40 случаев на 1000 человек населения в Европе и Северной Америке, что выше, чем в любой другой период жизни, за исключением, возможно, взрослых старше 75 или 80 лет.

Пневмококковая инфекция является одной из самых распространенных среди лиц старшего возраста с сопутствующими заболеваниями [9]. Особенно тяжело она может протекать на фоне или уже после перенесенных вирусных заболеваний, среди которых отдельно выделяют грипп. Пациенты со смешанной вирусно-бактериальной пневмонией, вызванной вирусом гриппа, в среднем несколько моложе больных с бактериальной пневмонией, они много раз страдают хроническими заболеваниями, у них чаще развивается респираторный дистресс, и они чаще, чем больные с чисто бактериальной или вирусной пневмонией, нуждаются в мерах интенсивной терапии [10].

По предварительным данным, основанным на показателях смертности от COVID-19 и уровня охвата населения вакцинацией против пневмококковой инфекции, можно с большой вероятностью предположить, что *S. pneumoniae* взаимодействуют с вирусом SARS-CoV-2 так же, как и с вирусом гриппа, что клинически реализуется осложненным течением инфекционного процесса [9].

Механизмы этого синергического взаимодействия недостаточно изучены, однако в настоящее время предполагают, что в первую очередь вирус гриппа активирует передачу сигналов через γ -интерферон-рецепторы и блокирует альвеолярно-моноцитозависимый клиренс бактерий, а не системное подавление иммунных ответов или функции нейтрофилов и тем самым вызывает крайнюю восприимчивость к пневмококковой инфекции [11].

В настоящее время имеются данные, полученные на моделях *in vivo*, о том, что пневмококковая конъюгированная вакцинация (ПКВ) может предотвратить пневмонию, связанную с гриппом, включая пневмонию, вызванную *S. pneumoniae*, за счет влияния на механизмы, потенциально модулирующие врожденный иммунитет и индукцию специфических антител [12].

Кроме того, хорошо известно специфическое и неспецифическое иммунокорригирующее действие пневмококковой и противогриппозной вакцины, оказывающее выраженный клинический эффект на течение хронических бронхитов и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [13, 14].

На основании этих доводов вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа была включена в «Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ»¹. Предполагают, что иммунокорригирующее воздействие вакцин [13, 14]

¹ Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ, Руководство по состоянию на 20 марта 2020 г. 2020. Available at: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/technical-guidance/2020/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-20-march-2020-produced-by-the-who-european-region>.

против пневмококковой инфекции на различные звенья иммунной системы также будет иметь протективное значение и способствовать снижению риска инфицирования не только пневмококками, но и SARS-CoV-2.

ВИДЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ВАКЦИН ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

История разработки вариантов вакцин против пневмококковой инфекции насчитывает свыше 100 лет: так, первая цельноклеточная вакцина против пневмококка была испытана в 1911 г., в 1944 г. появилась четырехвалентная полисахаридная, а в 1946 г. была испытана шестивалентная полисахаридная вакцина, которая не получила широкого распространения. Несмотря на интенсивные поиски и разработки новых антибиотиков, пневмококковые инфекции все еще оставались существенной угрозой жизни населению, поэтому новые вакцинные препараты получили свое дальнейшее развитие уже в начале 1970-х гг., когда были испытаны шестивалентная, 13-валентная и 14-валентная полисахаридные вакцины (ППВ), показавшие свою эффективность против бактериальной пневмонии. Данные вакцины содержали по 50 мкг каждого очищенного капсульного полисахарида. 14-валентная ППВ была лицензирована для использования в США в 1977 г., в 1983 г. она была заменена 23-валентным вариантом, содержащим уменьшенные дозы (25 мкг) каждого очищенного капсульного полисахарида. В России вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции стала возможной лишь в 1999 г. с применением полисахаридной 23-валентной вакцины [15]. На сегодняшний день пневмококковая вакцина доказала свою эффективность и безопасность и рекомендована ВОЗ и ЮНИСЕФ для включения во все национальные программы иммунизации. Однако стоит учитывать, что максимальный эффект от иммунизации достигается только при плановой вакцинации всех людей, а не только пациентов, находящихся в группе риска.

На текущий момент в мире доступно три вакцины против пневмококковой инфекции: пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10), пнев-

мококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13) и пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23). ПКВ10 содержит полисахариды 10 серотипов пневмококка (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), которые конъюгированы с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae*, а также со столбнячными и дифтерийными анатоксинами, действующими в качестве белков-носителей, и адсорбированы на фосфате алюминия. ПКВ13 дополнительно к предыдущим содержит полисахариды к трем серотипам [3, 6А и 19А], однако используется конъюгация с белком-носителем CRM197. Данный белковый конъюгат является генетически модифицированной нетоксично формой дифтерийного токсина. ППВ23 имеет в своем составе очищенные капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококка – 12 из них общие с ПКВ13, а 11 дополнительные. Это полисахариды серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10F, 11F, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F с добавлением фенольного буферного раствора в качестве консерванта [16]. Постоянное увеличение количества серотипов, включенных в вакцины, обусловлено тем, что иммунитет, формирующийся в результате перенесенного инфекционного процесса, является типоспецифическим и не распространяется на другие серотипы пневмококка. Таким образом, чем шире набор представленных в вакцине антигенов, тем шире спектр создаваемой иммунной защиты. Общая информация о вакцинах представлена в табл.

В ходе иммунизации полисахаридными вакцинами (ППВ) происходит выработка Т-независимого иммунного ответа. Содержащиеся в вакцине полисахариды активируют В-лимфоциты, которые запускают клональную экспансию В-лимфоцитов и выработку ими антител, а именно IgM. Данную иммунную защиту нельзя назвать долговременной из-за неспособности к развитию стойкой иммунной памяти, кроме этого, данная вакцина не подходит для детей младше 2 лет из-за того, что В-зависимые антигены трудно распознаются незрелой иммунной системой. Конъюгированные вакцины (ПКВ), напротив, вызывают Т-зависимый иммунный ответ за счет конъюгации полисахаридов с белками-носителями. Антиген-презентирующая клетка при распознавании пневмокок-

● **Таблица.** Общая характеристика вакцин против пневмококковой инфекции

● **Table.** General characteristics of pneumococcal vaccines

Параметр	Название вакцины		
	ПКВ10	ПКВ13	ППВ23
Серотипы	1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 23F	1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F	1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10F, 11F, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
Белки-носители	D-протеин нетипируемой <i>Haemophilus influenzae</i> , столбнячный и дифтерийный анатоксин	CRM197 – генно-модифицированная нетоксичная форма дифтерийного анатоксина	–
Вспомогательные вещества	Натрия хлорид, вода для инъекций	Алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат 80, вода для инъекций	Фенольный буферный раствор, натрия хлорид, натрия гидрофосфата гидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций
Возраст возможного проведения вакцинации	С 6 нед. жизни и до 5 лет включительно	С 2 мес. жизни и далее без ограничения по возрасту	С 2 лет жизни

кового полисахарида захватывает белок и с помощью главного комплекса гистосовместимости презентует его Т-клеткам. Т-клетки, в свою очередь, проводят последовательное переключение классов антител: с IgM и IgG₂ на IgG₁. Это стимулирует выработку В-клеток памяти, а также обеспечивает возможность проведения вакцинации детей младше 2 лет [17].

Так как пневмококковая инфекция представляет в первую очередь особую опасность для лиц с бронхолегочными, гематологическими, онкологическими заболеваниями, патологией почек, печени, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, аутоиммунными заболеваниями, ВИЧ-инфекцией и другими сопутствующими заболеваниями, приводящими к подавлению иммунитета, особый интерес вызывают данные по оценке прямого воздействия вакцинации на течение этих заболеваний. В ходе различных работ было показано, что вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с вышеперечисленными заболеваниями уменьшает среди них число госпитализаций, ассоциированных с респираторными вирусными инфекциями [18]. В качестве примера можно рассмотреть пациентов с бронхолегочной патологией, т. к. на них приходится 20,5–25,7% всех госпитализированных с диагнозом «внебольничная пневмония», а 30-дневная летальность составляет примерно 9,6% случаев [19]. Для таких пациентов при длительном течении заболевания из-за массивной микробной обсемененности бронхиального дерева характерно снижение факторов неспецифической защиты. Результаты исследований показали, что после проведения вакцинации ПКВ13 способность к элиминации пневмококка из мокроты составляла 65,6%, а через год снижалась до 6,3% [20, р. 494; 21]. Кроме этого, вакцинация сопровождалась рядом иммунологических эффектов, которые позитивно влияли на клинический статус пациента с ХОБЛ. Если для значительной части больных ХОБЛ отмечалась длительная персистенция вирусов, ответственных за респираторные инфекции (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, герпес-вирусы, вирус Коксаки и т. д.), которая и может приводить к иммуносупрессии и развитию обострений ХОБЛ бактериальной этиологии, то вакцинация пациентов с ХОБЛ препаратом ПКВ13 приводит к активации факторов неспецифической антибактериальной и противовирусной защиты и увеличению числа лимфоцитов с фенотипом CD3⁺/CD4⁺, CD3⁺/CD8⁺, CD3⁺/CD16/CD56⁺, CD45⁺/CD19⁺, CD3⁺/HLA-DR⁺ и CD3⁺/HLA-DR⁺. Однако данный эффект не наблюдается при использовании вакцины ППВ23 [16]. Другим важным фактором является то, что при краткосрочном и долгосрочном наблюдении за вакцинированными пациентами с ХОБЛ выявлена статистически значимо более высокая экспрессия CD45RO-антигена в тех группах больных, где применялась вакцина ПКВ13.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19

Характерно, что пациенты с легкой формой COVID-19 демонстрировали выраженный иммунный ответ, при котором к 7-му дню протекания болезни отмечалось

повышение уровней IgG и IgM, сохранявшееся до 20-го дня. Кроме этого, у данных пациентов отмечался высокий уровень активированных CD8⁺, CD4⁺-Т-клеток, фолликулярных хелперных Т-клеток. Все это сопровождалось положительным исходом болезни и более быстрым выздоровлением. В то же время у пациентов с тяжелой формой COVID-19 переход от гиперергического врожденного иммунного ответа к адаптивному иммунному ответу не наблюдался [22].

Пациенты с сопутствующими заболеваниями, имеющие отклонения в функционировании иммунной системы, имеют больший риск развития осложненных форм инфекции. Отмечается, что 25,1% пациентов с COVID-19 имели хотя бы одну сопутствующую патологию, среди которых наиболее распространенными были артериальная гипертензия (16,9%) и сахарный диабет (8,2%) [1]. Дополнительно 8,2% пациентов имели два и более сопутствующих заболевания. Таким образом, лица с сопутствующими заболеваниями имеют больший риск развития тяжелых форм COVID-19, чем больные без них (32,8% против 10,3%), а у лиц с двумя и более коморбидными состояниями риск возникновения тяжелых форм возрастает до 40,0%. Наибольший риск был выявлен для больных ХОБЛ – 62,5% пациентов с данной патологией имели тяжелую форму COVID-19, что в 5,9 раза превышает показатели у лиц, не имеющих данного заболевания. По сравнению с пациентами без сопутствующей патологии кумулятивный риск смерти был 1,79 (95% ДИ 1,16–2,77) среди пациентов по крайней мере с одной сопутствующей патологией и 2,59 (95% ДИ 1,61–4,17) среди пациентов с двумя и более сопутствующими заболеваниями [1, 16]. Из этого можно заключить, что лица с коморбидными состояниями, сопровождающимися нарушением функции иммунной системы, находятся в группе высокого риска инфицирования SARS-CoV-2, а сопутствующие заболевания могут служить отягчающим фактором течения COVID-19.

Многочисленные исследования подчеркивают, что значимым фактором риска тяжелого течения COVID-19 и летальности служит пожилой возраст. Данное явление связывают с тем, что с возрастом снижается эффективность функционирования отдельных звеньев иммунного ответа: снижается продукция антител, эффективность функционирования иммунокомпетентных клеток, нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток [23]. Также с возрастом отмечаются более высокие уровни провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-6 и прогрессирующая Т-клеточная лимфопения в периферической крови [24, 25].

Как видно из приведенных выше исследований, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) с различными заболеваниями, особенно кардиометаболической природы, в условиях типичной для COVID-19 иммуносупрессии возрастает риск тяжелого течения инфекции и проявления осложнений. Вакцинопрофилактика, которая способна снизить вероятность развития как ассоциированной с COVID-19 бактериальной пневмонии, так и рецидива хронических инфекций и присоединения сезонных вирусных заболеваний, крайне важна, в первую очередь среди данных категорий лиц [26, 27].

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Как упоминалось выше, профилактические вакцины, помимо основного своего действия, обладают и неспецифической эффективностью, направленной на различные звенья иммунной системы. Так, вакцинация против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа пациентов с различными хроническими заболеваниями органов дыхания, например ХОБЛ, ЛОР-патологией и врожденными пороками респираторного тракта, оказывала положительное влияние и на клинические проявления основных заболеваний, снижая количество обострений и влияя на микробиоту верхних дыхательных путей за счет значительной элиминации *S. pneumoniae*, *H. influenzae* [28]. В других исследованиях было показано, что вакцинация против гриппа ведет не только к снижению заболеваемости самим гриппом вакцинированных лиц, но и дополнительно к уменьшению среди них частоты возникновения других респираторных заболеваний на 15–20% по сравнению с невакцинированным контингентом [16]. Подобный эффект наблюдается и при вакцинации против пневмококковой инфекции. По результатам клинического исследования «Патогенетическое обоснование и клинико-иммунологическая эффективность применения бактериальных вакцин у взрослых больных с бронхолегочной патологией» (Clinical and Immunological Efficiency of Bacterial Vaccines at Adult Patients With Bronchopulmonary Pathology), зарегистрированного на международном сайте Clinical Trials.gov под номером NCT02787863, были установлены новые данные по механизмам действия пневмококковых вакцин у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких. Кроме формирования защиты от инвазивных и неинвазивных форм заболеваний, вызываемых пневмококком, вакцинация препаратом значительно активировала врожденные и адаптивные механизмы иммунной системы организма в поствакцинальном периоде, выступая в качестве самостоятельного иммуномодулирующего препарата. Таким образом, данный профилактический эффект, вызываемый вакциной против пневмококковой инфекции, а именно ПКВ13, состоит в транзиторной активации неспецифических иммунных механизмов, что может иметь важное практическое значение в период пандемии SARS-CoV-2. При исследовании возможной взаимосвязи между показателями смертности от COVID-19 и уровнем охвата населения вакцинацией против пневмококковой инфекции можно сделать заключение, что между SARS-CoV-2 и *S. pneumoniae*, как и между вирусом гриппа и *S. pneumoniae*, существует синергическое взаимодействие, которое на практике реализуется осложненным течением инфекции. Так, в странах, где проводится массовая вакцинация людей в возрасте старше 60 лет: Австралии, Австрии, Канаде, Китае, Германии, Греции, Южной Корее, Норвегии, Португалии, Швеции, Великобритании и США (группа I), – показатели смертности от COVID-19 значительно отличаются от тех, где происходит лишь частичный охват вакцинацией только пациентов с высоким риском: Бельгия,

Франция, Иран, Италия, Нидерланды, Испания и Швейцария (группа II). Если для группы I показатели составляют 2,3 SD 0,5, то для группы II – 36,7 SD 14, $p < 0,0001$ [9]. Таким образом, в странах в которых вакцинация проводилась только группам риска (группа II), показатели смертности в 16 раз выше, чем в группе I, где проводилась сплошная вакцинация против пневмококковой инфекции всех лиц старше 60–65 лет. В исследованных 19 странах проживает около 2,35 млрд человек, что составляет почти треть населения мира. Данные показатели нуждаются в более детальном анализе, связанном с оценкой тяжести течения COVID-19 и прививочного анамнеза, но, вероятно, в перспективе организованная, системная, массовая антипневмококковая иммунизация взрослых с использованием ПКВ13 или ППВ23 может стать следующим шагом после вакцинации детей первых лет жизни в защите населения и минимизации риска инфицирования SARS-CoV-2.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ЧАСТЬ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

В проведенных исследованиях установлено, что, наряду с клиническими проявлениями, ранние иммунологические показатели, такие как снижение уровня Т-лимфоцитов и повышение уровня цитокинов (IL-2, IL-10, TNF- α и ИФН- γ), служат потенциальными предикторами характера протекания COVID-19 у пациентов. Показано, что снижение субпопуляций Т-клеток (общие Т-лимфоциты, CD4+ и CD8+-клетки), продукция ИФН- γ и повышенное содержание IL-2R, TNF- α и IL-10 у пациентов с COVID-19 сопровождаются более тяжелым течением заболевания [29, 30].

Очевидно, что у пациентов с COVID-19 преобладают мощные иммуносупрессивные механизмы. Кроме этого, подавление активности врожденной и адаптивной иммунной системы с целью решения проблемы «цитокинового шторма», в частности супрессия выработки IL-6, может способствовать беспрепятственной репликации вируса, подавлению адаптивного иммунитета и замедлению процессов восстановления, что в итоге может отрицательно сказаться на ходе процесса выздоровления пациента [31]. Иммуносупрессия при COVID-19 приводит к тому, что у 50% госпитализированных пациентов развивались вторичные нозокомиальные инфекции [31]. Это означает, что у больных COVID-19, а также у уже выздоровевших лиц вне зависимости от тяжести течения инфекции высок риск присоединения бактериальных пневмоний.

Вакцина против пневмококковой инфекции стала доступной в России в 1999 г., однако большинство жителей РФ не имеют иммунитета к ней, поскольку вакцинация была включена в национальный календарь профилактических прививок только в 2014 г., применяясь у ограниченного контингента младенцев первых 2 лет жизни и детей групп риска до 5-летнего возраста. На основании календаря прививок по эпидемическим показателям вакцинации против пневмококковой инфекции подлежат и взрослые, относящиеся к группам риска, т. е.

лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания. Однако предположительный охват прививками в разных регионах РФ в группах риска составляет лишь 1–2%. Учитывая то, что COVID-19 не ограничивается определенными возрастными группами, тактика проведения вакцинации пациентов после выздоровления будет зависеть от наличия или отсутствия в анамнезе вакцинации против пневмококковой инфекции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

В настоящее время не существует рекомендаций, регламентирующих применение вакцины против пневмококковой инфекции пациентам, перенесшим COVID-19, и отсутствуют данные по рекомендуемым срокам вакцинации. Можно предположить, что вакцинация против *S. pneumoniae* могла бы быть рекомендована непосредственно перед выпиской из стационара или амбулаторно в ближайшие дни или недели после выписки на фоне курса медикаментозной терапии, назначенной лечащим врачом. Однако оптимальный вариант проведения вакцинации у пациентов, перенесших COVID-19, нуждается в разработке и исследовании, включающем оценку клинического (переносимость вакцинации, сроки реабилитации, сроки восстановления различных функций органов и систем, частоту обострений сопутствующих заболеваний, присоединение других респираторных инфекций) и иммунологического (определение субпопуляций Т-лимфоцитов – CD4+ и CD8+-клеток, продукция ИФН- γ , IL-2R, TNF- α и IL-10, IgG-антитела к серотипам вакцины) эффектов иммунизации.

В настоящее время имеются сообщения о большей частоте возникновения аутоиммунных синдромов у лиц с COVID-19, таких как антифосфолипидный синдром, ауто-

иммунная цитопения, синдром Гийена – Барре и болезнь Каваски [32]. В силу этого одним из приоритетных направлений разработки может стать выработка рекомендаций для пациентов с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма), сопровождающаяся подробным изучением влияния вакцинации на аллергологический (общий IgE, IgE к бактериальным антигенам) статус больного, а также исследование аутоантител к определенным тканевым антигенам, поскольку крайне важным аспектом патогенеза COVID-19 является последующая индукция полиспецифического гетерологичного иммунного ответа у лиц, перенесших инфекцию, влекущего за собой высокий риск формирования аутореактивности к широкому спектру тканевых антигенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом современных технологий использования адъювантов и конъюгатов, применяемых при создании и производстве вакцин против респираторных инфекций, в частности против пневмококка, вакцинация последовательно сопровождается сначала неспецифическим иммуномодулирующим политропным действием, а затем длительным специфическим с протективным эффектом к конкретному патогену. Долгосрочность сохранения клеточной памяти до конца не определена, однако активация молекулярно-клеточных механизмов иммунной системы организма при встрече с чужеродным антигеном имеет приоритетное значение, поскольку от ее функциональных возможностей зависит исход заболевания COVID-19. Теоретически введение ПКВ13 может способствовать ускорению темпов восстановления функций различных звеньев иммунной системы у пациентов, перенесших COVID-19. Однако данная гипотеза требует экспериментального подтверждения, что может явиться предметом будущих исследований.



Поступила / Received 03.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2020

Принята в печать / Accepted 20.09.2020

Список литературы

- Guan WJ., Liang WH., Zhao Y., Liang HR., Chen ZS., Li YM. et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(4):505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013.
- Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriguez-Blanco T., Raga-Luria X., Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study. *Respir Med.* 2009;103(2):309–316. doi: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
- Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., Van Der Werf T.S., Lo-Ten-Foe J.R., Postma M.J., Hak E. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: A meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):305–316. doi: 10.1007/s10096-012-1778-4.
- Mandell L.A. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(4):761–776. doi: 10.1016/j.idc.2004.08.003.
- De Blasio A., Chioni L., Adorni G. Differential Diagnosis of Types of Pneumonia in the Elderly. In: Vargas N., Esquinas A. (eds.). *Covid-19 Airway Management and Ventilation Strategy for Critically Ill Older Patients.* Springer, Cham; 2020. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-55621-1_5.
- Костинов М.П. (ред.). *Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).* М.: Группа МДВ; 2020.
- Abelenda-Alonso G., Rombauts A., Gudiol C., Meije Y., Ortega L., Clemente M. et al. Influenza and bacterial coinfection in adults with community-acquired pneumonia admitted to conventional wards: Risk factors, clinical features, and outcomes. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa066. doi: 10.1093/ofid/ofaa066.
- Verma A.K., Bansal S., Bauer C., Muralidharan A., Sun K. Influenza Infection Induces Alveolar Macrophage Dysfunction and Thereby Enables Noninvasive *Streptococcus pneumoniae* to Cause Deadly Pneumonia. *J Immunol.* 2020;205(6):1601–1607. doi: 10.4049/jimmunol.2000094.

12. Mimura K., Kimura S., Kajiwara C., Nakakubo S., Schaller M.A., Ishii Y. et al. Pneumococcal conjugate vaccine modulates macrophage-mediated innate immunity in pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* following influenza. *Microbes Infect.* 2020;22(8):312–321. doi: 10.1016/j.micinf.2019.12.005.
13. Костинов М.П., Костинов А.М., Пахомов Д.В., Полищук В.Б., Костинова А.М., Шмитко А.Д., Тарасова А.А. Эффективность пневмококковой вакцины у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019;(5):72–83. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-72-83.
14. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология.* 2005;(1):35–38. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-immunokorreksiya-pri-hronicheskom-bronhite-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>.
15. Костинов М.П., Костинов А.М. Двадцатилетний клинический опыт применения полисахаридной пневмококковой вакцины в России у детей с нарушениями состояния здоровья (информационный материал для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019;8(2):118–128. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12015.
16. Костинов М.П., Чучалин А.Г. (ред.). *Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения.* М.: Группа МДВ; 2020.
17. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Харит С.М. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2015;12(5):550–558. doi: 10.15690/pf.v12i5.1457.
18. Костинов М.П., Пахомов Д.В., Магаршак О.О., Сухинин М.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин осложнений и летальности при гриппе. *Вопросы современной педиатрии.* 2009;8(6):131–134. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/four/article/view/1208>.
19. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Биличенко Т.Н., Демко И.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология.* 2019;29(1):19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
20. Protasov A., Kostinov M., Zhestkov A. Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. In: *10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases.* Glasgow, UK, June 26–30, 2016.
21. Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В., Штейнер М.Л., Магаршак О.О., Костинова Т.А. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2016;88(5):62–69. doi: 10.17116/terarkh.201688562-69.
22. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine. Nature Research.* 2020;26:453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
23. Splunter M.V., Perdijk O., Fick-Brinkhof H., Floris-Vollenbroek E.G., Meijer B., Brugman S. et al. Plasmacytoid dendritic cell and myeloid dendritic cell function in ageing: A comparison between elderly and young adult women. *PLoS One.* 2019;14(12):e0225825. doi: 10.1371/journal.pone.0225825.
24. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol.* 2016;83(4):255–266. doi: 10.1111/sji.12413.
25. Koch S., Larbi A., Derhovanessian E., Özcelik D., Naumova E., Pawelec G. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun Ageing.* 2008;5(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-6>.
26. Contentti C.E., Correa J. Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: A new challenge. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41:102097. doi: 10.1016/j.msard.2020.102097.
27. Pan D., Sze S., Minhas J.S., Bangash M.N., Pareek N., Divall P. et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100404. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100404.
28. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., Костинов М.П., Рыжов А.А. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2011;(4):80–84. Режим доступа: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/26145076>.
29. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.16.20023903.
30. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E., Oldridge D.A., Greenplate A.R., Wu J.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science.* 2020;369(6508):eabc8511. doi: 10.1126/science.abc8511.
31. Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B., Daix T., Deutschman C.S., Monneret G. et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):946–949. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30217-4.
32. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M., De Santis M., Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506.

References

1. Guan WJ., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M. et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
2. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
4. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(4):505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013.
5. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriguez-Blanco T., Raga-Luria X., Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study. *Respir Med.* 2009;103(2):309–316. doi: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
6. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., Van Der Werf T.S., Lo-Ten-Foe J.R., Postma M.J., Hak E. The Role Of *Streptococcus pneumoniae* In Community-Acquired Pneumonia Among Adults In Europe: A Meta-Analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):305–316. doi: 10.1007/s10096-012-1778-4.
7. Mandell L.A. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(4):761–776. doi: 10.1016/j.idc.2004.08.003.
8. De Blasio A., Chioni L., Adorni G. Differential Diagnosis of Types of Pneumonia in the Elderly. In: Vargas N., Esquinas A. (eds.). *Covid-19 Airway Management and Ventilation Strategy for Critically Ill Older Patients.* Springer, Cham; 2020. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-55621-1_5.
9. Kostinov M.P. (ed.). *Fundamentals of Immune Rehabilitation in New Coronavirus Infection (COVID-19).* Moscow: Group MDV; 2020. (In Russ.)
10. Abelenda-Alonso G., Rombauts A., Gudiol C., Meije Y., Ortega L., Clemente M. et al. Influenza and bacterial coinfection in adults with community-acquired pneumonia admitted to conventional wards: Risk factors, clinical features, and outcomes. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa066. doi: 10.1093/ofid/ofaa066.
11. Verma A.K., Bansal S., Bauer C., Muralidharan A., Sun K. Influenza Infection Induces Alveolar Macrophage Dysfunction and Thereby Enables Noninvasive *Streptococcus pneumoniae* to Cause Deadly Pneumonia. *J Immunol.* 2020;205(6):1601–1607. doi: 10.4049/jimmunol.2000094.
12. Mimura K., Kimura S., Kajiwara C., Nakakubo S., Schaller M.A., Ishii Y. et al. Pneumococcal conjugate vaccine modulates macrophage-mediated innate immunity in pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* following influenza. *Microbes Infect.* 2020;22(8):312–321. doi: 10.1016/j.micinf.2019.12.005.
13. Kostinov M.P., Kostinov A.M., Pakhomov D.V., Polishchuk V.B., Kostinova A.M., Shmitko A.D., Tarasova A.A. Efficacy of pneumococcal vaccine in immunocompetent and immunocompromised patients *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2019;(5):72–83. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-72-83.
14. Shmelev E.I. Bacterial immunocorrection in chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2005;(1):35–38. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-immunokorreksiya-pri-hronicheskom-bronhite-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>.

15. Kostinov M.P., Kostinov A.M. Twenty years of clinical experience in the use of pneumococcal polysaccharide vaccine in Russia in children with health disorders (information material for preparing a lecture). *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Education*. 2019;8(2):118–128. (In Russ.) doi: 10.24411/2305-3496-2019-12015.
16. Kostinov M.P., Chuchalin A.G. (eds.). *Priority vaccination of respiratory infections during and after the SARS-COV-2 pandemic*. Moscow: Group MDV; 2020. (In Russ.)
17. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I., Lobzin Yu.V., Tatochenko V.K., Kharit S.M. et al. Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):550–558. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v12i5.1457.
18. Kostinov M.P., Pakhomov D.V., Magarshak O.O., Sukhinin M.V. Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection as one of the causes of complications and mortality in influenza. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2009;8(6):131–134. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1208>.
19. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., Belevsky A.S., Bilichenko T.N., Demko I.B. et al. Federal clinical guidelines for vaccine prevention of pneumococcal infection in adults. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2019;29(1):19–34. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
20. Protasov A., Kostinov M., Zhestkov A. Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. In: *10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases*. Glasgow, UK, June 26–30, 2016.
21. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Steiner M.L., Magarshak O.O., Kostinova T.A. et al. The choice of the optimal tactics of vaccination against pneumococcal infection from immunological and clinical positions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(5):62–69. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688562-69.
22. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine. Nature Research*. 2020;26:453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
23. Splunter M.V., Perdijk O., Fick-Brinkhof H., Floris-Vollenbroek E.G., Meijer B., Brugman S. et al. Plasmacytoid dendritic cell and myeloid dendritic cell function in ageing: A comparison between elderly and young adult women. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225825. doi: 10.1371/journal.pone.0225825.
24. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol*. 2016;83(4):255–266. doi: 10.1111/sji.12413.
25. Koch S., Larbi A., Derhovanessian E., Özcelik D., Naumova E., Pawelec G. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun Ageing*. 2008;5(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-6>.
26. Contentti C.E., Correa J. Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: A new challenge. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:102097. doi: 10.1016/j.msard.2020.102097.
27. Pan D., Sze S., Minhas J.S., Bangash M.N., Pareek N., Divall P. et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100404. doi: 10.1016/j.eclim.2020.100404.
28. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrentieva N.E., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. The effect of complex vaccination against pneumococcal, hemophilic type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011;4(4):80–84. (In Russ.) Available at: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/26145076>.
29. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.16.20023903.
30. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E., Oldridge D.A., Greenplate A.R., Wu J.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020;369(6508):eabc8511. doi: 10.1126/science.abc8511.
31. Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B., Daix T., Deutschman C.S., Monneret G. et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):946–949. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30217-4.
32. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M., De Santis M., Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506.

Информация об авторах:

Костин Антон Михайлович, студент магистратуры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: mono469@gmail.com

Костин Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования, 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: monolit.96@mail.ru

Машилов Кирилл Вадимович, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; e-mail: k.v.mashilov@yandex.ru

Information about the authors:

Anton M. Kostinov, graduate student, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Lomonosov Moscow State University”; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: mono469@gmail.com

Mikhail P. Kostinov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, honored science worker of Russian Federation, Head of the laboratory of vaccination and immunotherapy of allergic diseases, Federal State Budget Scientific Institution “Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera”; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; professor of the Department of epidemiology and modern immunization technology of the Institute vocational education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: monolit.96@mail.ru

Cyrill V. Mashilov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budget Scientific Institution “Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera”; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; e-mail: k.v.mashilov@yandex.ru

Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа*

А.В. Аверьянов^{1,2},
e-mail: dr.averyanov@gmail.com
Т.В. Клыпа¹

О.И. Балионис^{1,2}
М.В. Бычинин¹
А.В. Черняк²

А.В. Троицкий¹
Е.В. Трифонова¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

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

Резюме

В статье представлен сравнительный ретроспективный анализ клинических, лабораторных данных и исходов у 39 пациентов с COVID-19 тяжелого течения, осложнившегося острым респираторным дистресс-синдромом, находившихся на высокопоточной кислородотерапии, 19 из которых дополнительно назначался ингаляционный сурфактант БЛ в дозе 75 мг х 2 раза в сутки через небулайзер в течение 5 дней.

В результате летальность в группе пациентов, получавших лечение сурфактантом, составила 10,5%, тогда как в группе стандартной терапии – 50%; частота перевода на ИВЛ – 21 и 70% соответственно. Поскольку больным, получавшим сурфактант, чаще, чем в контрольной группе, вводились гипериммунная плазма реконвалесцентов COVID-19 и моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6, мы пересчитали результаты без учета этих пациентов. Тем не менее существенная разница в частоте ИВЛ (в группе сурфактанта в 2,5 раза реже) и летальности (в группе сурфактанта в 3,5 раза меньше) сохранялась. По длительности госпитализации и пребывания в отделении реанимации пациенты с лечением сурфактантом и без него достоверно не отличались. Ингаляционная терапия сурфактантом БЛ хорошо переносилась даже больными, имевшими хронические обструктивные заболевания легких. Ни в одном случае не пришлось останавливать терапию из-за побочных эффектов, наиболее частым из которых был кашель во время ингаляции.

Данный ретроспективный анализ показывает, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на искусственную вентиляцию легких может сдерживать прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвратить ИВЛ и улучшить выживаемость.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, высокопоточная кислородотерапия, сурфактант

Для цитирования: Аверьянов А.В., Клыпа Т.В., Балионис О.И., Бычинин М.В., Черняк А.В., Троицкий А.В., Трифонова Е.В. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. *Медицинский совет*. 2020;(17):75–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-75-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhaled surfactant in patients with covid-19 who took high-flow oxygen: the results of a retrospective analysis*

Alexander V. Averyanov^{1,2},
e-mail: dr.averyanov@gmail.com
Tatyana V. Klypa¹

Olga I. Balionis^{1,2}
Mikhail V. Bychinin¹
Alexander V. Cherniak²

Alexander V. Troitskiy¹
Ekaterina V. Trifonova¹

¹ Federal Research Clinical Center under Federal Medical Biological Agency of Russia; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

² Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The article presents a comparative retrospective analysis of clinical, laboratory data and outcomes in 39 patients with severe COVID-19 complicated by acute respiratory distress syndrome, who received high-flow oxygen therapy. Of which, 19 patients additionally received 75 mg of inhaled surfactant BL twice daily for 5 days using a nebulizer.

* Статья впервые была напечатана в журнале «Ремедиум» №7–8, 2020. Статья публикуется в журнале «Медицинский совет» с целью охвата большей целевой аудитории, с изменениями и дополнениями авторов (расширена аннотация к статье, опубликованы метаданные).

* The article was first published in *Remedium Journal* No. 7–8, 2020. The article is published in the *Medical Council Journal* to reach a larger target audience, as amended and supplemented by the authors (the abstract to the article is expanded, the metadata are included).

As a result, mortality rate in the group of patients receiving surfactant was 10.5%, while in the standard therapy group – 50%; the number of patients transferred to the mechanical ventilation was 21% and 70%, respectively. As the patients receiving the surfactant were injected with COVID-19 hyperimmune convalescent plasma and monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors more often than those from the control group, we recalculated the results regardless of these patients. However, a significant difference between the mechanical ventilation rate (2.5 times less often in the surfactant group) and mortality rate (3.5 times less in the surfactant group) was observed. The duration of hospitalization and stay at the intensive care unit was not significantly different between patients with and without surfactant treatment. Inhalation therapy with surfactant BL was well tolerated even by patients with chronic obstructive pulmonary disease. In no case did therapy have to be stopped due to side effects, the most common of which was coughing during inhalation.

This retrospective analysis shows that the prescription of an inhaled surfactant prior to transferring patients to mechanical ventilation can prevent the progression of respiratory failure, put down mechanical ventilation, and improve survival.

Keywords: COVID-19, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, high-flow nasal cannula oxygen therapy, surfactant

For citation: Averyanov A.V., Klypa T.V., Balionis O.I., Bychinin M.V., Cherniak A.V., Troitskiy A.V., Trifonova E.V. Inhaled surfactant in patients with covid-19 who took high-flow oxygen: the results of a retrospective analysis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):75–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-75-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, приведшая к возникновению множества случаев вирусного поражения легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, небывалой ранее нагрузке на систему здравоохранения и реанимационную службу в большинстве регионов, поставила перед медицинским сообществом задачи по поиску эффективных и безопасных методов лечения этих пациентов. Среди них наиболее часто обсуждается применение гипериммунной плазмы реконвалесцентов, моноклональных антител к ключевым факторам «цитокинового шторма», противовирусных агентов (ремдесивир, фавипиравир), плазмобменных технологий и др. Гораздо менее известно о потенциальном эффекте препаратов сурфактанта, которые в течение многих лет пытались использовать в комплексном лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в т. ч. при вирусных повреждениях легких [1]. Несмотря на почти 30-летнюю историю применения сурфактантов при ОРДС взрослых, в целом отношение к данному направлению среди зарубежных экспертов в области интенсивной терапии остается довольно сдержанным. Это связано с тем, что по результатам ряда рандомизированных клинических исследований и метаанализа, включавших 2575 пациентов, не было выявлено влияния препарата на выживаемость при ОРДС и остром повреждении легких (ОПЛ) у взрослых пациентов, хотя и отмечено улучшение оксигенирующей функции легких [2]. Однако следует отметить, что в большинстве исследований применялся синтетический сурфактант, а клинические причины ОРДС были весьма разнородными. В России более 20 лет назад был разработан оригинальный природный сурфактант (Сурфактант БЛ) на основе легких крупного рогатого скота, максимально приближенный по своему составу к легочному сурфактанту человека [3]. Именно его мы решили использовать у пациентов с COVID-19, поступавших в нашу клинику, тем более что в отличие от большинства других лекарственных препаратов, назначаемых

при коронавирусной инфекции off-label, все пациенты имели прямое показание, прописанное в инструкции, – ОРДС. Сразу следует подчеркнуть, что проводимая терапия не поддерживалась грантом от производителя и полностью финансировалась за счет средств нашего лечебного учреждения. Основным патогенетическим основанием для применения сурфактанта при COVID-19 является его профилактический эффект против распространения вируса в дыхательных путях путем предотвращения адгезии к эпителиоцитам, прямое и опосредованное противовирусное действие, а также препятствие коллапсу альвеол и гиперпроницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [4, 5]. Однако данные представления применительно к COVID-19 носят гипотетический характер, поскольку на момент подготовки настоящей статьи не найдено ни одной публикации, которая оценивала бы клинические эффекты терапии сурфактантом у этих больных.

В данной работе мы хотели бы представить ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных и исходов у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2-инфекции с двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения, осложненной ОРДС, требовавшей назначения высокопоточной кислородотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы истории болезни всех пациентов ($n = 39$), находившихся на высокопоточной кислородотерапии (ВПКТ) в ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, из них 20 получали стандартную терапию, а 19 больным дополнительно назначался ингаляционный Сурфактант БЛ (производство ООО «Биосурф», РФ) в дозе 75 мг х 2 раза в сутки через небулайзер PARI LL в течение 5 дней. ВПКТ проводилась через носовые канюли с использованием аппарата AIRVO-2 (производство FISHER & PYKEL, США). Показанием к ВПКТ являлся уровень сатурации менее 90% при максимально возможных потоках кислорода (18 л/мин) при централизованной подаче и

● **Таблица 1.** Характеристики пациентов на день начала высокопоточной кислородотерапии (количественные данные представлены как медиана; 25–75% межквартильный интервал)

● **Table 1.** Patient characteristics on the day of start of high-flow oxygen therapy (quantitative data are presented as median (25–75% interquartile range)

	Группа 1 (n = 19) терапия сурфактантом	Группа 2 (n = 20) стандартная терапия	p
Пол м/ж	9/10	11/9	НД
Возраст (лет)	65 (50–72)	63,5 (55–71)	НД
Индекс массы тела (кг/м ²)	31,8 (27,6–33,7)	30,7 (27,3–34,0)	НД
День заболевания от начала симптомов	12 (10–18)	9,5 (5,5–13,5)	НД
Степень поражения на КТ	3 (3–3,5)	3,25 (2,75–4,0)	НД
Pa O ₂ (мм рт. ст.)	64,7 (57–79)	65,7 (52,75–81,05)	НД
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	31,5 (30–36)	32,15 (30,5–36,95)	НД
Уровень лейкоцитов крови × 10 ⁹ /л	9,7 (5,5–11,7)	8,51 (6,73–13,47)	НД
Число лимфоцитов крови × 10 ⁹ /л	0,85 (0,62–1,03)	1,02 (0,68–1,21)	НД
С-реактивный белок (мг/л)	99,6 (31,4–251,1)	162,05 (104,2–239,45)	<0,05
Д-димер (мкг/мл)	0,83 (0,41–1,35)	0,53 (0,25–1,17)	НД
Терапия моноклональными антителами к ИЛ-6 (п/%)	6/31,58%	1/5%	<0,05
Терапия антиковидной плазмой (п/%)	10/52,63%	3/15%	<0,05

НД – различия между группами недостоверны.

дыхании через лицевую маску в положении на животе. Сравнительные характеристики больных на ВПКТ, с терапией сурфактантом (группа 1) и без нее (группа 2) на момент начала лечения представлены в *табл. 1*. Группы не отличались между собой по полу, возрасту, индексу массы тела, степени поражения легких по данным КТ, уровню газов артериальной крови, лейкоцитов, лимфоцитов и Д-димера в крови. Однако пациенты, получавшие терапию сурфактантом, имели достоверно более низкий уровень С-реактивного белка, им чаще вводилась гиперимунная антиковидная плазма или моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6.

Статистический анализ различий между группами проводился при помощи критерия Пирсона (Хи-квадрат), динамика различий оценивалась критерием Манна – Уитни с использованием программы STATISTICA для Windows 10.

Следует отметить, что все пациенты начинали получать ингаляционный сурфактант в течение первых суток после подключения к ВПКТ, таким образом, день начала ВПКТ фактически являлся днем начала лечения сурфактантом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Главные результаты анализа представлены в *табл. 2*. В группе терапии сурфактантом к 10-му дню от начала терапии наблюдалась достоверно лучшая динамика уровней кислорода и углекислого газа в артериальной крови и С-реактивного белка в сравнении с пациентами на ВПКТ, но без введения сурфактанта. Существенные различия между группами выявлены в частоте перевода

● **Таблица 2.** Основные показатели и исходы в группах высокопоточной кислородотерапии (данные представлены как медиана; 25–75% межквартильный интервал)

● **Table 2.** Key indicators and outcomes in the high-flow oxygen therapy groups (data presented as median (25–75% interquartile range))

	Группа 1 (n = 19) терапия сурфактантом	Группа 2 (n = 20) стандартная терапия	p
Длительность госпитализации (дни)	18 (15–24)	19 (14,5–23,5)	НД
Длительность пребывания в ОРИТ (дни)	9 (6–12)	11 (7,0–13,5)	НД
Переведены на ИВЛ (п/%)	4/21%	14/70%	< 0,01
Длительность ИВЛ (дней)	9,5 (6–11)	10 (7–16)	НД
Умерли (п/%)	2/10,5%	10/50%	< 0,01
Выписаны/переведены в другие учреждения (п/%)	17/89,5%	10/50%	< 0,01
Pa O ₂ (мм рт. ст.) на 10-й день от начала терапии	96,2 (90,8–104)	84,3 (69,5–96,4)	< 0,05
PaCO ₂ (мм рт. ст.) на 10-й день от начала терапии	28,5 (26,3–35,4)	45,5 (38,7–52,2)	< 0,01
Уровень лейкоцитов крови × 10 ⁹ /л на 10-й день от начала терапии	10,57 (6,96–14,08)	12,49 (7,93–14,63)	НД
Число лимфоцитов крови × 10 ⁹ /л на 10-й день от начала терапии	1,15 (0,6–2,37)	1,42 (0,52–1,72)	НД
С-реактивный белок (мг/л) на 10-й день от начала терапии	8,95 (6,15–18,95)	163,2 (45,2–222,2)	< 0,01
Д-димер (мкг/мл) на 10-й день от начала терапии	0,37 (0,34–1,54)	0,96 (0,47–1,85)	НД

НД – различия между группами недостоверны.

на ИВЛ и летальности. В то же время длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ и стационаре достоверно не отличалась. Ни у одного из пациентов, включая больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, не было отмечено негативных эффектов или непереносимости ингаляционного сурфактанта, потребовавшего отмены или коррекции дозы препарата.

Наше исследование стало первым, при котором проведена оценка влияния терапии ингаляционным сурфактантом на прогрессирование дыхательной недостаточности и исходы у больных с тяжелым течением COVID-19. Наиболее важным, на наш взгляд, является тот факт, что у пациентов, получивших лечение сурфактантом, перевод на ИВЛ потребовался у 21% пациентов, а летальность составила 10,5%, тогда как в контрольной группе эти показатели были существенно выше – 70 и 50% соответственно. Однако эти результаты, кажущиеся революционными, вероятно, нельзя отнести только на счет эффектов сурфактанта. Данное исследование не было заранее спланированным, поэтому группа пациентов на ВПКТ, которые не получали сурфактант, относилась к первому месяцу работы нашей клиники, когда еще не была доступна гипериммунная антиковидная плазма реконвалесцентов COVID-19 (АКП), а возможности введения моноклональных антител (МКА) к ИЛ-6 были ограничены. В результате больные на ВПКТ без сурфактанта получили такую терапию в 15% случаев, а пациенты на сурфактанте – 68%. Для того чтобы исключить влияние МКА и АКП, мы оценили показатели частоты перевода на ИВЛ и летальности у 6 больных на ВПКТ, получивших сурфактант, которым не вводились тоцилизумаб или сарилумаб и гипериммунная плазма (табл. 3). Оказалось, что 2 таких больных (33,3%) были переведены на ИВЛ, из них 1 умер (16,6%). Среди 17 пациентов на ВПКТ, не получивших ни сурфактант, ни МКА, ни плазму, эти показатели составили 82,3 и 58,8% соответственно. Несмотря на то что малый объем выборки не позволяет говорить о статистически достоверных различиях между группами, тенденция по снижению риска перевода на ИВЛ и выживаемости у больных, получавших терапию сурфактантом, вполне очевидна. Возникает закономерный вопрос: неужели данные методы лечения (МКА и АКП) не влияют на течение болезни и исходы у больных COVID-19? Результаты первых рандомизированных исследований свидетельствуют именно об этом. 29 июля 2020 г. компания «Рош» опубликовала предварительный отчет о результатах двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COVACTA, в котором у больных с тяжелым течением пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов, получавших тоцилизумаб или плацебо, не было установлено различия в клиническом статусе, 28-дневной летальности и частоте перевода на ИВЛ [6]. Наше собственное исследование эффектов АКП показало, что плазма реконвалесцентов COVID-19 наиболее эффективна у больных среднетяжелого течения либо тяжелого течения на ранних стадиях дыхательной недостаточности, тогда как у пациентов в ОРИТ влияние на летальность, частоту перевода и длительность ИВЛ фактически отсутствовало [7].

● **Таблица 3.** Ключевые показатели и исходы у пациентов на ВПКТ, не получавших лечение моноклональными антителами и гипериммунной плазмой

● **Table 3.** Key indicators and outcomes in high-flow oxygen therapy patients, who did not receive monoclonal antibodies and hyperimmune plasma

	Группа 1 (n = 6) терапия сурфактантом	Группа 2 (n = 17) стандартная терапия
Длительность госпитализации (дни)	23 (14–31)	19 (15–21)
Длительность пребывания в ОРИТ (дни)	8 (6–18)	11 (7–13)
Переведены на ИВЛ	2 (33,3%)	14 (82,3%)
Длительность ИВЛ (дней)	9,5 (6–13)	10 (6–12,5)
Умерли	1 (16,7%)	10 (58,8%)
Выписаны/переведены в другие учреждения	5 (83,3%)	7 (41,2%)

Тем не менее результаты по оценке влияния ингаляционного сурфактанта кажутся слишком оптимистичными, чтобы их можно было принять безоговорочно. Вероятно, такую разницу в летальности и частоте ИВЛ у больных, получавших и не получавших сурфактант, можно отнести и на отсутствие опыта ведения таких пациентов в первые недели работы клиники с COVID-19, и на колоссальную нагрузку, выпавшую на долю персонала в этот период. Нельзя не учитывать и тот факт, что показания к ИВЛ в начале апреля 2020 г. в целом были гораздо шире, чем по мере накопления знаний и опыта в области COVID-19. Кроме того, больные, получавшие сурфактант, имели менее высокий уровень С-реактивного белка, а следовательно, и системного воспаления, что тоже наверняка сыграло роль в улучшении выживаемости.

Несмотря на целый ряд перечисленных выше ограничений нашего анализа, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ингаляционное введение сурфактанта при COVID-19 имеет точку приложения и оказывает позитивные эффекты как минимум на течение, а возможно, и исходы заболевания. В целом создается впечатление, что при данной новой нозологической форме роль экзогенного сурфактанта выше, чем при ОРДС взрослых, вызванном иными причинами. Возможным ответом на вопрос, с чем это может быть связано, является мнение ряда экспертов, которые считают, что при COVID-19 нередко развивается атипичная форма ОРДС, когда при сохранении механических свойств легких, нормальном комплаенсе наблюдается тяжелая гипоксемия, как это бывает у новорожденных с дефицитом сурфактанта [8, 9]. Еще одним отличием поражения легких при COVID-19 считается сочетание очагового альвеолярного коллапса с диффузной гиперплазией альвеолоцитов II типа, которые являются носителями рецептора ангиотензин-превращающего фермента (ACE-2), лигандом которого выступает SARS-CoV-2 [10]. Таким образом, альвеолоциты II типа, с одной стороны, служат входными воротами для нового коронавируса, а с другой – проду-

центами сурфактанта. Кроме того, в аутопсийном материале ткани легких находят значительное повышение экспрессии сурфактант-ассоциированного белка А [11]. По-видимому, коронавирус, первично повреждая альвеолярный эпителий, приводит к деградации слоя сурфактанта и альвеолярным ателектазам. А путем гиперплазии альвеолоцитов II типа и синтеза эндогенного сурфактанта зараженный организм пытается противостоять вирусному вторжению [12]. Наверняка изученные ранее противоионные свойства сурфактанта также играют свою роль в общем эффекте при COVID-19. В экспериментах у мышей, зараженных летальной дозой вируса гриппа H1N1, экзогенный сурфактант и его компоненты предотвращали развитие диффузного альвеолярного повреждения, уменьшали степень воспалительных изменений и вирусную нагрузку [13, 14]. Также показано, что сурфактант является активатором макрофагальной реакции при коронавирусной инфекции SARS-CoV-1, ингибирует продукцию ИЛ-12 при липополисахаридной стимуляции [15, 16].

Несмотря на значимые эффекты в отношении частоты перевода на ИВЛ и летальности, группы исследования не отличались по длительности общей госпитализации и пребывания в ОРИТ. Это связано с тем, что пациенты, которые не переводились на ИВЛ, еще длительно требовали проведения ВПКТ и поэтому оставались в реанимационном отделении. Что касается отсутствия различий в продолжительности ИВЛ, здесь, по-видимому, основную роль играет крайне тяжелая степень поражения легких. Если диффузное альвеолярное повреждение с субтотальным захватом легочной паренхимы произошло несмотря на введение сурфактанта, дальнейший сценарий уже

вряд ли определяется предшествующим лечением. Наш опыт и результаты многих исследований свидетельствуют о том, что, кроме методов респираторной поддержки, ранней реабилитации, терапии и профилактики осложнений, пока невозможно рассчитывать на другое эффективное лечение у данной категории больных.

К вопросу о способе доставки. Мы использовали ингаляционный путь введения сурфактанта, хотя в большинстве исследований при ОРДС препарат вводится эндобронхиально при бронхоскопии. Поскольку больным с COVID-19 подобные процедуры в целом не рекомендуются, считаем, что ингаляции сурфактанта – удобный и безопасный метод доставки, который можно использовать не только в отделениях реанимации, но и в общем инфекционном стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш ретроспективный анализ течения заболевания и исходов у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, находящихся на высокопоточной кислородотерапии, показал, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на искусственную вентиляцию легких способно сдержать прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвратить ИВЛ и улучшить выживаемость. Для подтверждения этих результатов требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований, на основании которых возможно появление нового метода лечения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. 

Поступила / Received 04.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2020

Принята в печать / Accepted 20.08.2020

Список литературы

1. Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1. *Забайкальский медицинский вестник*. 2011;(1):23–27. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665c0f03461824a.pdf>.
2. Meng H., Sun Y., Lu J., Fu S., Meng Z., Scott M., Li Q. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):849–856. doi: 10.1053/j.jvca.2011.11.006.
3. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А., Лебедева Е.С., Дубровская В.Ф., Валькович А.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1998;126(10):455–458. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf>.
4. Pramod K., Kotta S., Jijith U.S., Aravind A., Abu Tahir M., Manju C.S., Gangadharappa H.V. Surfactant-based prophylaxis and therapy against COVID-19: A possibility. *Med Hypotheses*. 2020;143:110081. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110081.
5. Mirastschijski U., Dembinski R., Maedler K. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:254. doi: 10.3389/fmed.2020.00254.
6. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available at: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>.
7. Баклаушев В.П., Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Перкина А.С., Иванов А.В., Юсубалиева Г.М. и др. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности гипериммунной плазмы реконвалесцентов в терапии COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):38–50. doi: 10.17816/clinpract35168.
8. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
9. Koumbourlis A.C., Motoyama E.K. Lung Mechanics in COVID-19 Resemble Respiratory Distress Syndrome, Not Acute Respiratory Distress Syndrome: Could Surfactant Be a Treatment? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):624–626. doi: 10.1164/rccm.202004-1471LE.
10. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007–1014. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
11. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849.
12. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;144:110020. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110020.
13. Fukushi M., Yamashita M., Miyoshi-Akiyama T., Kubo S., Yamamoto K., Kudo K. Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42419. doi: 10.1371/journal.pone.0042419.
14. Numata M., Mitchell J.R., Tipper J.L., Brand J.D., Trombley J.E., Nagashima Y. et al. Pulmonary surfactant lipids inhibit infections with the pandemic H1N1 influenza virus in several animal models. *J Biol Chem*. 2020;295(6):1704–1715. doi: 10.1074/jbc.RA119.012053.
15. Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T.K., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007;212(3):201–211. doi: 10.1016/j.imbio.2006.12.001.
16. Yamaguchi R., Sakamoto A., Yamamoto T., Ishimaru Y., Narahara S., Sugiuchi H., Yamaguchi Y. Surfactant Protein D Inhibits Interleukin-12p40 Production by Macrophages Through the SIRPα/ROCK/ERK Signaling Pathway. *Am J Med Sci*. 2017;353(6):559–567. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.013.

References

- Alekseev A.M., Yakovlev A.A., Shvechkova M.V., Seyliev A.A., Volchikov V.A., Rozenberg O.A. Surfactant therapy for A/H1N1 virus-associated pneumonia and ARDS. *Zaboykalskiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2011;(1):23–27. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665cfff03461824a.pdf>.
- Meng H., Sun Y., Lu J., Fu S., Meng Z., Scott M., Li Q. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):849–856. doi: 10.1053/j.jvca.2011.11.006.
- Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchikov V.A., Lebedeva E.S., Dubrovskaya V.F., Valkovich A.A. et al. Pharmacological properties and therapeutic activity of domestic pulmonary surfactant drug products. *Byulleten ehkspirimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1998;126(10):455–458. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf>.
- Pramod K., Kotta S., Jijith U.S., Aravind A., Abu Tahir M., Manju C.S., Gangadharappa H.V. Surfactant-based prophylaxis and therapy against COVID-19: A possibility. *Med Hypotheses*. 2020;143:110081. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110081.
- Mirastchijski U., Dembinski R., Maedler K. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:254. doi: 10.3389/fmed.2020.00254.
- Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available at: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>.
- Baklaushchev V.P., Averyanov A.V., Sotnikova A.G., Perkina A.S., Ivanov A.V., Yusubalieva G.M. et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for COVID-19: the preliminary results of a clinical trial. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):38–50. (In Russ.) doi: 10.17816/clinpract35168.
- Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
- Koumbourlis A.C., Motoyama E.K. Lung Mechanics in COVID-19 Resemble Respiratory Distress Syndrome, Not Acute Respiratory Distress Syndrome: Could Surfactant Be a Treatment? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):624–626. doi: 10.1164/rccm.202004-1471LE.
- Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007–1014. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
- Zabozlaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovsky N.N. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849.
- Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;144:110020. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110020.
- Fukushi M., Yamashita M., Miyoshi-Akiyama T., Kubo S., Yamamoto K., Kudo K. Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42419. doi: 10.1371/journal.pone.0042419.
- Numata M., Mitchell J.R., Tipper J.L., Brand J.D., Trombley J.E., Nagashima Y. et al. Pulmonary surfactant lipids inhibit infections with the pandemic H1N1 influenza virus in several animal models. *J Biol Chem*. 2020;295(6):1704–1715. doi: 10.1074/jbc.RA119.012053.
- Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T.K., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007;212(3):201–211. doi: 10.1016/j.imbio.2006.12.001.
- Yamaguchi R., Sakamoto A., Yamamoto T., Ishimaru Y., Narahara S., Sugiuchi H., Yamaguchi Y. Surfactant Protein D Inhibits Interleukin-12p40 Production by Macrophages Through the SIRPα/ROCK/ERK Signaling Pathway. *Am J Med Sci*. 2017;353(6):559–567. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.013.

Информация об авторах:

Аверьянов Александр Вячеславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0003-1031-6933; e-mail: dr.averyanov@gmail.com

Клыпа Татьяна Валерьевна, д.м.н., заместитель главного врача по анестезиологии – реанимации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0002-2732-967X; e-mail: tvklypa@gmail.com

Балионис Ольга Игоревна, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0002-8251-4050; e-mail: balionis.oi@gmail.com

Бычинин Михаил Владимирович, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0001-8461-4867; e-mail: drbychinin@gmail.com

Черняк Александр Владимирович, к.м.н., заведующий лабораторией функциональной и ультразвуковой диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0002-2001-5504; e-mail: achi2000@mail.ru

Троицкий Александр Витальевич, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0003-2411-6043; e-mail: dr.troitskiy@gmail.com

Трифонов Екатерина Валерьевна, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: adonisvernalis@mail.ru

Information about the authors:

Alexander V. Averyanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief research officer, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0003-1031-6933; e-mail: dr.averyanov@gmail.com

Tatyana V. Klypa, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director on Intensive Care, Federal State Budgetary Institution "Federal Research Clinical Center under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0002-2732-967X; e-mail: tvklypa@gmail.com

Olga I. Balionis, Research officer, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0002-8251-4050; e-mail: balionis.oi@gmail.com

Mikhail V. Bychinin, Cand. of Sci. (Med.), Head of Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Federal Research Clinical Center under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0001-8461-4867; e-mail: drbychinin@gmail.com

Alexander V. Cherniak, Cand. of Sci. (Med.), Head of the functional and ultrasound laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0002-2001-5504; e-mail: achi2000@mail.ru

Alexander V. Troitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director, Federal State Budgetary Institution "Federal Research Clinical Center under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0003-2411-6043; e-mail: dr.troitskiy@gmail.com

Ekaterina V. Trifonova, Researcher, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; e-mail: adonisvernalis@mail.ru

Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19

В.В. Цветков¹✉, ORCID: 0000-0001-5195-9316, e-mail: suppcolor@gmail.com
И.И. Токин^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru
Д.А. Лиознов^{1,3}, ORCID: 0000-0003-3643-7354, e-mail: dlioznov@yandex.ru
Е.В. Венев^{1,4}, ORCID: 0000-0003-2769-4586, e-mail: evgenyvenev@gmail.com
А.Н. Куликов³, ORCID: 0000-0002-4544-2967, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁴ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49

Резюме

Введение. В условиях высокой нагрузки на все звенья в структуре оказания медицинской помощи больным COVID-19 решение вопроса эффективной медицинской сортировки пациентов представляется чрезвычайно актуальным. Длительность стационарного лечения является одним из наиболее объективных и однозначно интерпретируемых показателей, которые могут быть использованы для косвенной оценки тяжести состояния пациента.

Цель. Разработать модель машинного обучения для прогнозирования длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19 на основании рутинных клинических показателей, оцениваемых на догоспитальном этапе.

Материалы и методы. Всего обследовано 564 пациента с диагнозами «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован» (n = 367) и «U07.2 COVID-19, вирус не идентифицирован» (n = 197). В исследование включено 270 пациентов, из них у 50,37% больных длительность стационарного лечения не превышала 7 дней, у 49,63% больных продолжительность стационарного лечения была более 10 дней. В качестве наиболее важных предикторов для прогнозирования длительности стационарного лечения были выбраны 11 клинических параметров: возраст, рост и вес пациента, уровень SpO₂, температура тела, индекс массы тела, частота пульса, количество дней от начала болезни, частота дыхательных движений, систолическое и диастолическое артериальное давление.

Результаты. Точность разработанной нами модели машинного обучения для прогнозирования длительности стационарного лечения более 10 дней составила 83,75% (95% ДИ: 73,82–91,05%), чувствительность – 82,50%, специфичность – 85,00%, AUC = 0,86.

Заключение. Разработанный нами метод на базе машинного обучения характеризуется высокой точностью прогнозирования длительности стационарного лечения больных COVID-19, что позволяет рассматривать его как новый перспективный инструмент для поддержки принятия врачебных решений о дальнейшей тактике ведения пациента и решения вопроса о необходимости госпитализации.

Ключевые слова: COVID-19, клинические показатели, прогнозирование, длительность лечения, машинное обучение

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность за содействие в проведении исследования сотрудникам ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России Евгению Александровичу Бакину и Оксане Владимировне Станевич.

Для цитирования: Цветков В.В., Токин И.И., Лиознов Д.А., Венев Е.В., Куликов А.Н. Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19. *Медицинский совет.* 2020;(17):82–90. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-82-90.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predicting the duration of inpatient treatment for COVID-19 patients

Valeriy V. Tsvetkov¹✉, ORCID: 0000-0001-5195-9316, e-mail: suppcolor@gmail.com
Ivan I. Tokin^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru
Dmitry A. Lioznov^{1,3}, ORCID: 0000-0003-3643-7354, e-mail: dlioznov@yandex.ru
Evgeny V. Venev^{1,4}, ORCID: 0000-0003-2769-4586, e-mail: evgenyvenev@gmail.com
Alexandr N. Kulikov³, ORCID: 0000-0002-4544-2967, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St Petersburg, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁴ Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin; 49, Piskaryovsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia

Abstract

Introduction. In the context of a high load on all links in the structure of providing medical care to patients with COVID-19, solving the issue of effective triage of patients seems to be extremely urgent. The duration of inpatient treatment is one of the most objective and unambiguously interpreted indicators that can be used to indirectly assess the severity of the patient's condition.

Objective. Develop a machine learning model to predict the duration of inpatient care for patients with COVID-19 based on routine clinical indicators assessed at the prehospital stage.

Materials and methods. A total of 564 patients were examined with diagnoses: U07.1 COVID-19, virus identified ($n = 367$) and U07.2 COVID-19, virus not identified ($n = 197$). The study included 270 patients, of whom in 50.37% of patients the duration of inpatient treatment did not exceed 7 days, in 49.63% of patients the duration of inpatient treatment was more than 10 days. Eleven clinical parameters were chosen as the most important predictors for predicting the duration of inpatient treatment: age, height and weight of the patient, SpO_2 level, body temperature, body mass index, pulse rate, number of days from the onset of illness, respiratory rate, systolic and diastolic arterial pressure.

Results. The accuracy of our machine learning model for predicting the duration of inpatient treatment more than 10 days was 83.75% (95% CI: 73.82–91.05%), sensitivity – 82.50%, specificity – 85.00%. AUC = 0.86.

Conclusion. The method developed by us based on machine learning is characterized by high accuracy in predicting the duration of inpatient treatment of patients with COVID-19, which makes it possible to consider it as a promising new tool to support medical decisions on further tactics of patient management and to resolve the issue of the need for hospitalization.

Keywords: COVID-19, clinical scores, prediction, duration of treatment, machine learning

Acknowledgments. The team of authors would like to express their gratitude for the assistance in conducting the study to the employees of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Evgeniy A. Bakin and Oksana V. Stanevich.

For citation: Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Lioznov D.A., Venev E.V., Kulikov A.N. Predicting the duration of inpatient treatment for COVID-19 patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):82–90. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-82-90.

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

ВВЕДЕНИЕ

Развитие пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения новые задачи: в кратчайшие сроки разработать диагностические тест-системы, алгоритмы оказания медицинской помощи, а также меры и средства профилактики в отношении неизвестного ранее инфекционного заболевания. Во многих странах мира по-прежнему предпринимаются колоссальные усилия для организации медицинской помощи больным COVID 19.

Сегодня известно, что в 80% случаев заболевание протекает в легкой форме [1, 2]. Вместе с тем у абсолютного большинства госпитализированных пациентов регистрируют пневмонию, а у 10–15% больных развиваются тяжелые, у 5% – крайне тяжелые формы течения заболевания, та кие как пневмония с острой дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), сепсис и септический шок [2, 3]. Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 считаются повышение температуры тела более 38 °C, кашель, сухой или с небольшим количеством мокроты и одышка [4]. Выраженность и время появления симптомов могут свидетельствовать о тяжести или клинической форме заболевания. Например, среди пациентов с пневмонией у 99% больных наблюдается лихорадка, у 70% – выраженная утомляемость, у 59% – сухой кашель, у 40% – анорексия, у 35% – боли в мышцах и лишь у 31% больных наблюдается одышка, а у 27% – продуктивный кашель [5]. Кроме того, есть основания полагать, что больные COVID-19 с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют более высокий риск развития неблагоприятного или летального исхода заболевания, чем пациенты

без нарушений со стороны ЖКТ [6]. Группы риска развития тяжелых форм течения и неблагоприятных исходов заболевания продолжают изучаться. Среди пациентов с тяжелым течением инфекции чаще встречаются больные старше 50–60 лет, а также лица с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, онкология, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания [3, 7–12]. Летальные исходы заболевания чаще наблюдаются среди больных старше 65 лет, кроме того, пожилые пациенты с COVID-19 чаще нуждаются в госпитализации и проведении интенсивной терапии [13–16]. Пожилой возраст больного, наличие нейтрофилии и повышение уровней лактатдегидрогеназы и D-димера увеличивают риск развития ОРДС и смерти [17, 18].

В условиях высокой нагрузки на все звенья организации медицинской помощи больным COVID-19 решение вопроса эффективной медицинской сортировки пациентов представляется чрезвычайно актуальным. На этапе первичного обращения больного с подозрением на COVID-19 за медицинской помощью первоочередной задачей является решение вопроса о необходимости госпитализации. В свою очередь, на этапе стационарного обследования главной задачей медицинской сортировки является определение приоритетов лечения больного, а также необходимости проведения интенсивной терапии и инвазивной вентиляции легких. В настоящее время в условиях ограниченного количества имеющихся сведений о COVID-19 при оказании медицинской помощи таким пациентам по-прежнему приходится руководствоваться алгоритмами, разработанными ранее для отдельных синдромов и неотложных состояний. Вместе с тем далеко не всегда такие универсальные алгоритмы являются оптимальными, т. к. характер клинического течения в большей

степени может быть обусловлен этиологией заболевания, а также иными внешними или внутренними факторами. Разработка алгоритмов быстрой, точной и ранней оценки тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 является приоритетным условием для создания систем поддержки принятия врачебных решений и материально-технического планирования.

Технологии машинного обучения позволяют разработать высокоэффективные математические модели для прогнозирования исходов заболевания по неограниченному количеству пре-дикторов [19]. Исследователи из Нью-Йоркского университета одними из первых разработали экспериментальную модель поддержки принятия врачебных решений для первичной сортировки больных с подозрением на COVID-19. Анализ демографических, лабораторных и рентгенологических данных позволил выявить три наиболее значимых предиктора тяжелого течения заболевания: повышенный уровень гемоглобина, глубокие мышечные боли и повышенный уровень аланинаминотрансферазы. Разработанная авторами модель машинного обучения продемонстрировала высокую точность (80%) для прогнозирования риска развития ОРДС у пациентов с подозрением на COVID-19 без явных клинических признаков тяжелого течения заболевания [20]. Сегодня также известны методы диагностики COVID-19 с помощью мобильного приложения и на основании одних только симптомов заболевания [21, 22], прогнозирования тяжелого течения COVID-19 [23–26] и летального исхода [27, 28]. В мае 2020 г. в журнале *Nature Machine Intelligence* была опубликована научная статья, в которой был представлен новый, простой и интерпретируемый алгоритм оценки риска смерти больных COVID-19 по уровню лактатдегидрогеназы, количеству лимфоцитов и уровню С-реактивного белка [29]. В недавнем обзоре представлен сравнительный анализ 27 клинических исследований, направленных на разработку моделей на базе машинного обучения для неспецифической диагностики COVID-19 и прогнозирования развития тяжелых форм и неблагоприятных исходов заболевания [30]. Несмотря на оптимистичные результаты, в большинстве подобных исследований были выявлены существенные недостатки, такие как использование нерепрезентативных и несбалансированных выборок, необоснованное исключение пациентов из исследования, а также отсутствие валидационной и тестовой выборок.

Цель исследования. Разработать математическую модель машинного обучения для прогнозирования длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19 на основании рутинных клинических показателей, оцениваемых на догоспитальном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

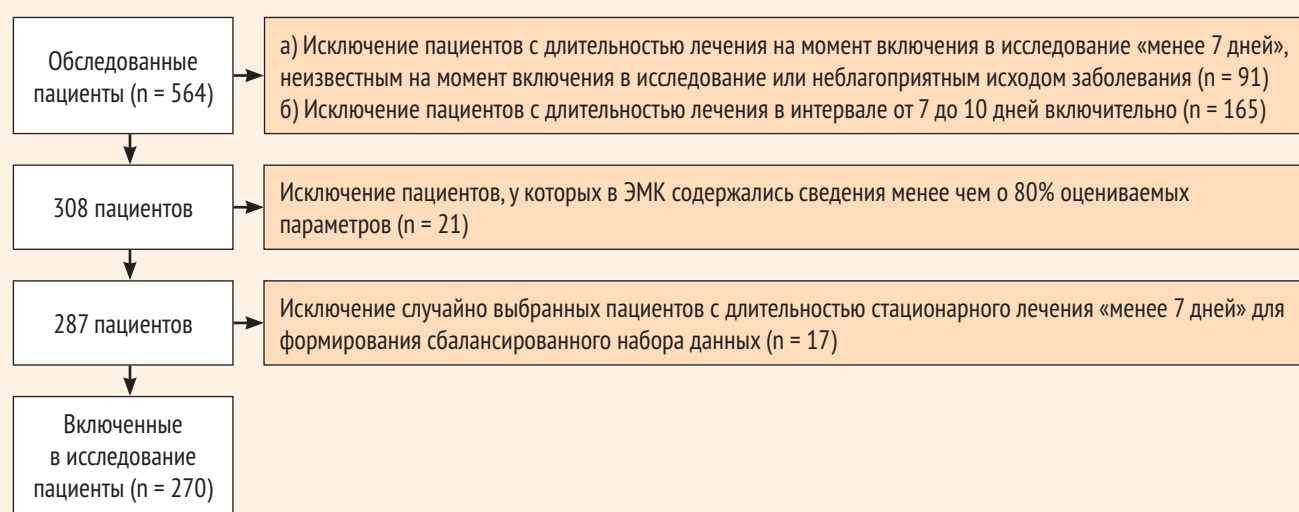
Ретроспективное исследование было проведено на базе Центра по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-

ский университет имени академика И.П. Павлова». Всего в рамках исследования были проанализированы деперсонализированные данные, полученные из 564 электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов с диагнозами «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован» ($n = 367$) и «U07.2 COVID-19, вирус не идентифицирован» ($n = 197$). При первичном осмотре больного, поступившего в стационар, проводился сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, опрос жалоб, а также объективный осмотр с пульсоксиметрией и оценкой жизненно важных показателей. В качестве рутинных параметров, которые могут быть определены у каждого пациента с подозрением на COVID-19 на догоспитальном этапе и которые могут являться потенциальными предикторами длительности стационарного лечения, в настоящем исследовании анализировались следующие показатели: пол, возраст, рост, вес и индекс массы тела (ИМТ) больного, наличие жалоб (кашель, общая слабость, одышка, головная боль, диарея, насморк, боль в горле, боли в мышцах, снижение обоняния, дискомфорт/боль в грудной клетке), наличие сопутствующих хронических заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и другие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), заболевания ЖКТ, респираторные заболевания и заболевания почек), количество дней от даты появления первых симптомов заболевания до даты госпитализации, периферическая сатурация гемоглобина кислородом артериальной крови (SpO_2), частота пульса, частота дыхательных движений (ЧДД), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), а также температура тела пациента. Для определения прогнозируемого события (длительность стационарного лечения менее 7 дней или более 10 дней) рассчитывалось количество дней от даты госпитализации до даты выписки из стационара у всех больных или до даты летального исхода у пациентов с длительностью стационарного лечения более 10 дней.

В соответствии с процедурой отбора (рис. 1) в исследование было включено 270 пациентов, из них у 50,37% больных ($n = 136$) длительность стационарного лечения не превышала 7 дней, у 49,63% больных ($n = 134$) продолжительность стационарного лечения была более 10 дней.

Все пациенты были распределены в две группы (выборки). Традиционно для названия выборок, используемых в процессе разработки моделей машинного обучения, применяются термины: «обучающая выборка» и «тестовая выборка». Данные обучающей выборки используются для разработки и валидации модели машинного обучения. В свою очередь, данные тестовой выборки не используются непосредственно в процессе обучения модели, однако позволяют протестировать модель и являются контрольными. В обучающую выборку случайным образом с учетом стратификации по количеству дней стационарного лечения были отобраны 190 больных, из них лиц мужского пола – 45,26% ($n = 86$), женского – 54,74% ($n = 104$). Средний возраст пациентов обучающей выборки составил по медиане 53,00 года (42,00–63,00 года), средний индекс массы тела – 28,76 $кг/м^2$ (25,10–32,46 $кг/м^2$). Диагноз «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован» был установлен у 63,16% больных ($n = 120$),

● **Рисунок 1.** Правила отбора пациентов в исследование
 ● **Figure 1.** Study selection rules



диагноз «U07.2 COVID-19, вирус не идентифицирован» – у 36,84% пациентов ($n = 70$). Средняя длительность стационарного лечения пациентов обучающей выборки составила по медиане 6,00 дней (5,00–13,00 дней). Доля больных с длительностью госпитализации менее 7 дней составила 50,53%, более 10 дней – 49,47% (табл. 1). В тестовую выборку были включены 80 пациентов, из них лиц мужского пола – 46,25% ($n = 37$), женского – 53,75% ($n = 43$). Средний возраст больных тестовой выборки составил по медиане 56,00 года (44,00–66,00 года), средний индекс массы тела – 28,01 кг/м² (26,00–31,78 кг/м²). Диагноз «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован» был установлен у 67,50% пациентов ($n = 54$), диагноз «U07.2 COVID-19, вирус не идентифицирован» – у 32,50% пациентов ($n = 26$). Средняя длительность стационарного лечения пациентов тестовой выборки составила по медиане 8,50 дня (5,00–12,00 дня). Доля больных с длительностью госпитализации менее 7 дней составила 50,00%, более 10 дней – 50,00%.

Математическая и статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программной среды статистического анализа «R». В качестве мер центральной тенденции рассчитывались значения медианы. В качестве мер изменчивости данных рассчитывались значения квартилей. Нормальность распределения количественных признаков в выборке оценивалась с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Гомогенность дисперсий количественных признаков в двух независимых выборках оценивалась с помощью критерия Бартлетта. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по качественным (категориальным) признакам строились таблицы сопряженности и применялся точный критерий Фишера. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по количественным признакам использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки прогностической информативности моделей машинного обучения рассчитывались показатели точности с определением 95% дове-

рительного интервала (ДИ), чувствительности и специфичности, коэффициент Каппа Коэна, прогностичность положительного и отрицательного результатов теста, а также проводился ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).

Модели машинного обучения на базе градиентного бустинга разрабатывались в программной среде статистического анализа «R» с использованием классического пакета «GBM». В качестве функции потерь использовалась гауссова функция потерь – средняя квадратичная ошибка (MSE). Исходные данные обучающей выборки и тестовой выборки были нормализованы в диапазоне от 0 до 1. Данные, содержащие информацию о количестве дней от даты по явления первых симптомов заболевания до даты госпитализации, весе, индексе массы тела и частоте пульса пациентов, были предварительно логарифмированы. Все пропущенные значения были заменены на «-1». Для выбора предикторов, оптимизации гиперпараметров и обучения моделей использовались данные только обучающей выборки с проведением 3-кратной перекрестной проверки. Данные тестовой выборки не применялись для обучения моделей или подбора оптимального набора гиперпараметров и были использованы только один раз для определения показателей информативности теста. Для выбора оптимального набора предикторов оценивалось относительное влияние каждого предиктора на точность предсказания. Предикторы с наибольшим средним снижением MSE считались наиболее важными. Предварительная модель машинного обучения использовала в качестве предикторов все изучаемые клинические показатели. Оптимальная скорость обучения (shrinkage) предварительной модели составила 0,05, оптимальная глубина дерева решений (interaction.depth) – 3, оптимальное минимальное число наблюдений в терминальных узлах деревьев решений (n.minobsinnode) – 25, оптимальная доля используемых обучающих наблюдений (bag.fraction) – 0,65, количество деревьев решений – 129. Окончательная модель машинного обуче-

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов обучающей и тестовой выборок

● **Table 1.** Comparative characteristics of patients of training and test samples

Показатели	«Обучающая выборка» (n = 190)	«Тестовая выборка» (n = 80)
Пол		
Мужской	86 / 45,26	37 / 46,25
Женский	104 / 54,74	43 / 53,75
Возраст, лет	53,00 (42,00–63,00)	56,00 (44,00–66,00)
Рост, см	168,00 (162,00–176,00)	170,00 (164,00–176,00)
Вес, кг	81,00 (70,00–95,00)	86,00 (72,00–95,00)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,76 (25,10–32,46)	28,01 (26,00–31,78)
Код МКБ-10		
U07.1	120 / 63,16	54 / 67,50
U07.2	70 / 36,84	26 / 32,50
День болезни, дней	7,00 (5,00–9,00)	7,00 (5,00–10,00)
Жалобы*		
Общая слабость	138 из 178 / 77,53	54 из 71 / 76,06
Кашель	127 из 177 / 71,75	55 из 76 / 72,37
Одышка	62 из 175 / 35,43	20 из 73 / 27,40
Головная боль	54 из 166 / 32,53	24 из 70 / 34,29
Снижение обоняния	45 из 168 / 26,79	20 из 68 / 29,41
Боли в мышцах	44 из 169 / 26,04	21 из 70 / 30,00
Дискомфорт в грудной клетке	30 из 167 / 17,96	9 из 66 / 13,64
Диарея	28 из 164 / 17,07	14 из 70 / 20,00
Боль в горле	23 из 168 / 13,69	10 из 69 / 14,49
Насморк	21 из 165 / 12,73	11 из 68 / 16,18
Сопутствующие заболевания*		
Заболевания ССС	55 из 137 / 40,15	23 из 63 / 36,51
Гипертоническая болезнь	48 из 137 / 35,04	21 из 63 / 33,33
Заболевания ЖКТ	21 из 137 / 15,33	13 из 63 / 20,63
Сахарный диабет 2-го типа	10 из 137 / 7,30	5 из 63 / 7,94
Заболевания почек	9 из 137 / 6,57	2 из 63 / 3,17
Респираторные заболевания	8 из 137 / 5,84	6 из 63 / 9,52
Данные объективного обследования*		
SpO ₂ , %	98,00 (96,00–99,00)	98,00 (96,00–99,00)
Частота пульса, уд/мин	83,50 (77,00–92,00)	82,00 (76,00–90,00)
ЧДД, дв/мин	18,00 (16,00–19,50)	17,00 (16,00–20,00)
Систолическое АД, мм рт. ст.	130,00 (120,00–140,00)	130,50 (121,50–140,00)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,00 (73,00–90,00)	80,00 (75,50–88,50)
Температура тела 38 °C и выше	109 из 182 / 59,89	44 из 77 / 57,14
Длительность лечения, дней	6,00 (5,00–13,00)	8,50 (5,00–12,00)
Менее 7 дней	96 / 50,53	40 / 50,00
Более 10 дней	94 / 49,47	40 / 50,00

* В таблице приведены данные, имеющиеся в ЭМК на момент проведения исследования; в таблице групповые количественные показатели приведены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха – Ме (LQ–HQ), качественные (категориальные) – в виде абс. %.

ния использовала в качестве предикторов только часть наиболее важных клинических показателей. Оптимальная скорость обучения (shrinkage) окончательной модели составила 0,05, оптимальная глубина дерева решений (interaction. depth) – 4, оптимальное минимальное число наблюдений в терминальных узлах деревьев решений (n. minobsinnode) – 15, оптимальная доля используемых обучающих наблюдений (bag. fraction) – 0,85, количество деревьев решений – 64.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

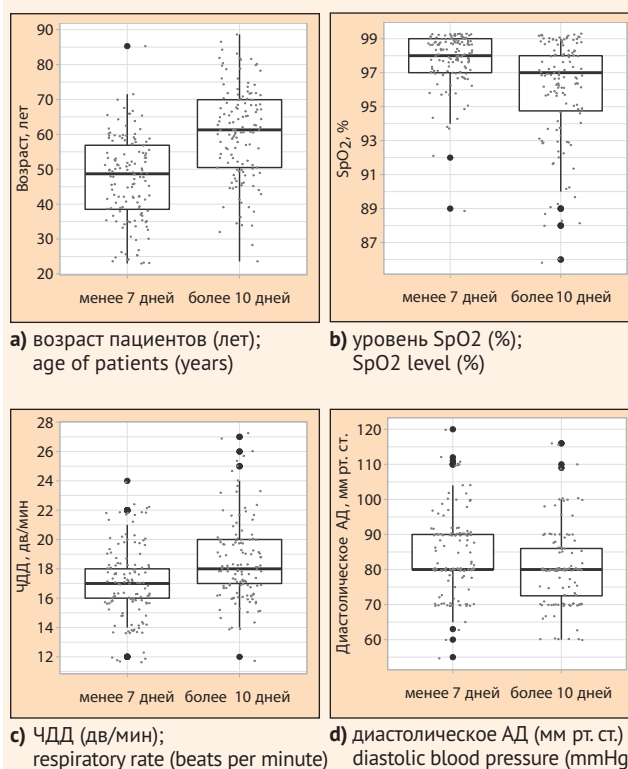
С помощью классических методов статистического анализа нами было выявлено несколько клинических показателей, значения которых существенным образом отличались у пациентов с разной длительностью стационарного лечения (табл. 2).

Так, средний возраст больных с длительностью госпитализации менее 7 дней составил по медиане 49,00 года (38,50–57,00 года) против 61,00 года (50,50–70,00 года) среди пациентов с длительностью госпитализации более 10 дней ($p < 0,001$) (рис. 2а).

Жалобы при поступлении в стационар существенным образом не отличались. Между тем доля больных, предъявляющих жалобы на одышку, была больше в группе пациентов, требующих длительного стационарного лечения, и составила 39,06% против 26,67% в группе больных с дли-

● **Рисунок 2.** Распределение клинических показателей в зависимости от длительности стационарного лечения

● **Figure 2.** Distribution of clinical indicators depending on the duration of inpatient treatment



тельностью стационарного лечения менее 7 дней ($p = 0,043$). Кроме того, среди пациентов, требующих длительного стационарного лечения, статистически значимо чаще наблюдалось наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы ($p < 0,001$), в частности гипертонической болезни ($p = 0,025$).

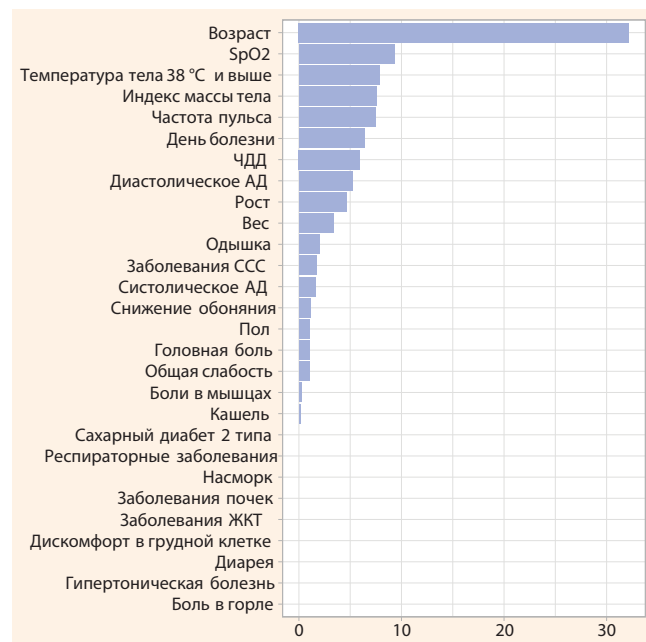
Среди показателей объективного обследования наибольшие различия между пациентами с разной длительностью стационарного лечения наблюдались по уровню SpO_2 ($p < 0,001$) (рис. 2b), частоте пульса ($p = 0,019$), ЧДД ($p < 0,001$) (рис. 2c) и диастолическому АД ($p = 0,002$) (рис. 2d). Среди больных с длительностью стационарного лечения более 10 дней доля пациентов с температурой тела $38^\circ C$ и выше была больше и составила 75,19% против 43,08% в группе больных с длительностью лечения «менее 7 дней» ($p < 0,001$).

С помощью методов машинного обучения нами были разработаны несколько математических моделей для прогнозирования длительности стационарного лечения больных COVID-19. Предварительная модель машинного обучения (модель 1), учитывающая все изучаемые клинические показатели, на данных обучающей выборки достигла MSE = 0,3085, точность прогнозирования длительности стационарного лечения более 10 дней составила 89,47% (95% ДИ: 84,21–93,45%). На данных тестовой выборки показатели информативности предварительной модели были значительно хуже: MSE = 0,4024, точность – 77,50% (95% ДИ: 66,79–86,09%) (табл. 3).

На рис. 3 представлены уровни относительного влияния изучаемых клинических показателей на точность прогноза предварительной модели.

● **Рисунок 3.** Уровни относительного влияния клинических предикторов длительности стационарного лечения на точность прогноза предварительной модели машинного обучения

● **Figure 3.** Levels of the relative influence of clinical predictors of inpatient treatment duration on the prediction accuracy of the preliminary machine learning model



● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика двух групп больных COVID-19 в зависимости от длительности стационарного лечения (менее 7 дней или более 10 дней)

● **Table 2.** Comparative characteristics of two groups of patients with COVID-19, depending on the duration of inpatient treatment (less than 7 days or more than 10 days)

Показатели	Группы больных		p value
	Менее 7 дней (n = 136)	Более 10 дней (n = 134)	
Пол			
• Мужской	2 / 45,59	1 / 45,52	1,000
• Женский	74 / 54,41	73 / 54,48	
Возраст, лет	49,00 (38,50–57,00)	61,00 (50,50–70,00)	<0,001
Рост, см	169,00 (162,00–176,00)	169,00 (164,00–176,00)	0,849
Вес, кг	81,00 (70,00–95,00)	82,00 (73,00–95,00)	0,491
Индекс массы тела, кг/м ²	28,01 (24,34–31,89)	28,69 (25,92–32,80)	0,129
День болезни, дней	7,00 (4,75–10,00)	7,00 (5,00–8,00)	0,247
Жалобы*			
Общая слабость	92 из 122 / 75,41	100 из 127 / 78,74	0,549
Кашель	87 из 127 / 68,50	95 из 126 / 75,40	0,263
Одышка	32 из 120 / 26,67	50 из 128 / 39,06	0,043
Головная боль	32 из 117 / 27,35	46 из 119 / 38,66	0,073
Снижение обоняния	37 из 119 / 31,09	28 из 117 / 23,93	0,245
Боли в мышцах	30 из 122 / 24,59	35 из 117 / 29,91	0,385
Дискомфорт в грудной клетке	20 из 115 / 17,39	19 из 118 / 16,10	0,861
Диарея	22 из 118 / 18,64	20 из 116 / 17,24	0,865
Боль в горле	17 из 121 / 16,35	16 из 116 / 13,79	1,000
Насморк	19 из 121 / 15,70	13 из 112 / 11,61	0,447
Сопутствующие заболевания*			
Заболевания CCC	29 из 104 / 27,88	49 из 96 / 51,04	<0,001
Гипертоническая болезнь	28 из 104 / 26,92	41 из 96 / 42,71	0,025
Заболевания ЖКТ	18 из 104 / 17,31	16 из 96 / 16,67	1,000
Сахарный диабет 2-го типа	5 из 104 / 4,81	10 из 96 / 10,42	0,180
Заболевания почек	4 из 104 / 3,85	7 из 96 / 7,29	0,359
Респираторные заболевания	6 из 104 / 5,77	8 из 96 / 8,33	0,583
Данные объективного обследования*			
SpO_2 , %	98,00 (97,00–99,00)	97,00 (94,00–98,00)	<0,001
Частота пульса, уд/мин	80,00 (75,00–90,00)	86,00 (78,00–93,00)	0,019
ЧДД, дв/мин	17,00 (16,00–18,00)	18,00 (17,00–20,00)	<0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	131,50 (120,00–140,80)	130,00 (120,00–140,00)	0,658
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,00 (80,00–90,00)	80,00 (70,00–86,00)	0,002
Температура тела $38^\circ C$ и выше	56 из 130 / 43,08	97 из 129 / 75,19	<0,001

* В таблице приведены данные, имеющиеся в ЭМК на момент проведения исследования; в таблице групповые количественные показатели приведены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха – Ме (LQ–HQ), качественные (категориальные) – в виде абс. %.

● **Таблица 3.** Показатели информативности моделей машинного обучения для определения длительности стационарного лечения больных COVID-19 более 10 дней

● **Table 3.** Indicators of informativeness of machine learning models for determining the duration of inpatient treatment of patients with COVID-19 more than 10 days

Расчетные индексы	более 10 дней (абс.)	менее 7 дней (абс.)	Карра	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
На данных «обучающей выборки»								
Модель 1 • $\geq 0,5$ • $< 0,5$	85 9	11 85	0,7895	90,43	88,54	88,54	90,43	89,47
Модель 2 • $\geq 0,5$ • $< 0,5$	85 9	11 85	0,7895	90,43	88,54	88,54	90,43	89,47
На данных «тестовой выборки»								
Модель 1 • $\geq 0,5$ • $< 0,5$	29 11	7 33	0,5500	72,50	82,50	80,56	75,00	77,50
Модель 2 • $\geq 0,5$ • $< 0,5$	33 7	6 34	0,6750	82,50	85,00	84,62	82,93	83,75

Примечание. Модель 1 – предварительная модель; модель 2 – окончательная модель; Карра – коэффициент Карра Козна; Sens – чувствительность; Spec – специфичность; PPV – положительное предсказательное значение; NPV – отрицательное предсказательное значение; Acc – точность.

Установлено, что возраст и результаты объективного обследования больного, такие как уровень SpO_2 , температура тела, индекс массы тела, частота пульса, ЧДД и показатели АД, являются наиболее важными предикторами длительности стационарного лечения.

Исключение из набора предикторов клинических показателей, которые не влияли или слабо влияли на точность прогноза, позволило разработать окончательную модель машинного обучения (модель 2), учитывающую только 11 из 28 параметров: возраст пациента, уровень SpO_2 , температуру тела, индекс массы тела, частоту пульса, количество дней от начала болезни, ЧДД, диастолическое АД, рост, вес и систолическое АД. Точность окончательной модели для прогнозирования длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19 более 10 дней на данных тестовой выборки составила 83,75% (95% ДИ: 73,82–91,05%), чувствительность – 82,50%, специфичность – 85,00%, MSE = 0,3895. Площадь под ROC-кривой окончательной модели машинного обучения на данных обучающей выборки и тестовой выборки составила AUC = 0,96 и AUC = 0,86 соответственно (рис. 4).

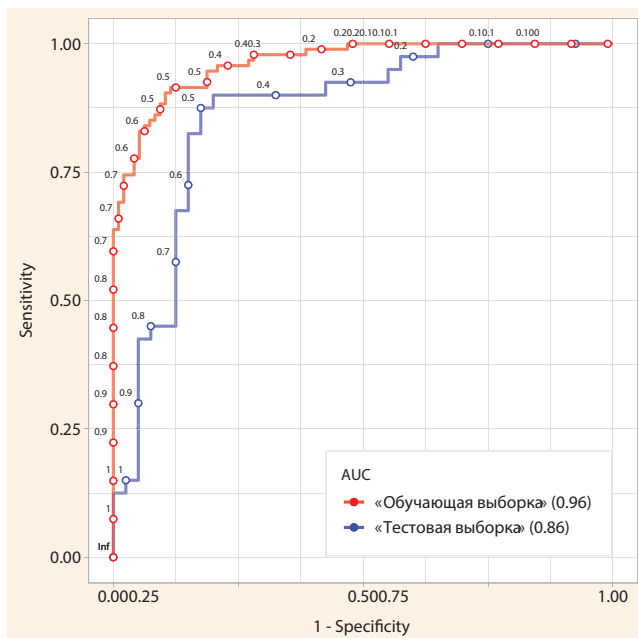
Длительность стационарного лечения является одним из наиболее объективных и однозначно интерпретируемых показателей, коррелирующих с тяжестью состояния пациента и требуемым объемом медицинской помощи. Несмотря на свою объективность, данный показатель может быть подвержен влиянию не связанных с состоянием пациента факторов, таких как день недели, в который был госпитализирован больной или планировалась выписка пациента, загруженность и территориальная доступность стационара, а также различные правила медицинского страхования в разных странах. По мнению авторов, исключение из исследования пациентов с длительностью госпитализации от 7 до 10 дней включитель-

но позволяет максимально избежать влияния не связанных с состоянием больного факторов и подчеркнуть различия в клинических показателях между пациентами, не требующими и требующими длительного стационарного лечения.

Разработанная нами модель машинного обучения на базе градиентного бустинга характеризуется высокой

● **Рисунок 4.** ROC-кривые окончательной модели машинного обучения для прогнозирования длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19

● **Figure 4.** ROC curves of the ultimate machine learning model to predict inpatient treatment duration of COVID-19 patients



точностью прогнозирования длительности стационарного лечения больных COVID-19 более 10 дней (точность – 83,75%, чувствительность – 82,50%, специфичность – 85,00%). Для прогнозирования не требуется приобретение дорогостоящего оборудования или наборов реагентов, достаточно результатов рутинного клинического обследования больного с оценкой таких показателей, как возраст, рост, вес, индекс массы тела, количество дней от начала болезни, температура тела, частота пульса, ЧДД, диастолическое и систолическое АД, а также уровень SpO_2 . Все эти клинические показатели могут быть оценены на догоспитальном этапе, что позволяет использовать разработанную модель на этапе первичной сортировки для поддержки принятия врачебных решений о дальнейшей тактике ведения пациента, решения вопроса о необходимости госпитализации и определения объемов медицинской помощи. Большинство известных нам аналогичных моделей машинного обучения для прогнозирования длительности стационарного лечения или тяжести течения заболевания пациентов с COVID-19 требуют проведения лабораторных или инструментальных исследований, которые в реальной клинической практике могут быть не доступны на догоспитальном этапе. Используя разработанную модель, врач уже на догоспитальном этапе сможет мгновенно получить оценку состояния пациента и на основании совокупности клинических данных принять решение о необходимости госпитализации больного. В свою очередь, на этапе первичного осмотра и обследования пациента в приемном отделении стационара врач также сможет получить дополнительную информацию о предполагаемой длительности лечения пациента и тяжести его состояния. Прогнозирование тяжести течения заболевания представляется нам особенно важным в период эпидемий и пандемий, когда нагрузка на медицинских работников достигает своего максимума, а недостаток медицинских

ресурсов проявляется наиболее остро. Для практического применения и прогнозирования длительности госпитализации больных COVID-19 может быть использована электронная форма, размещенная на сайте НИИ гриппа им. А.А. Смординцева.

Несмотря на то что в нашем исследовании не использовались нерепрезентативные и несбалансированные выборки, не проводилось необоснованное исключение больных из исследования, а для оценки точности прогноза использовалась независимая тестовая выборка, разработанная модель машинного обучения требует проведения внешней верификации в других стационарах с другими условиями оказания медицинской помощи больным COVID-19. Также представляется целесообразным проведение дальнейших исследований с целью оценки влияния внедрения данной модели в медицинскую практику на клиническую и клинко-экономическую эффективность лечения больных COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительность стационарного лечения является одним из наиболее объективных и однозначно интерпретируемых показателей, которые могут быть использованы для косвенной оценки тяжести состояния пациента. Разработанный нами метод на базе машинного обучения характеризуется высокой точностью прогнозирования длительности стационарного лечения больных COVID-19, что позволяет рассматривать его как новый перспективный инструмент для поддержки принятия врачебных решений о дальнейшей тактике ведения пациента, решения вопроса о необходимости госпитализации и определения объемов медицинской помощи.



Поступила / Received 03.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2020
Принята в печать / Accepted 20.10.2020

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 218 с. Режим доступа: http://mzdnr.ru/en/system/files/2_5370990447713847164.pdf. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 8 (03.09.2020). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 218 p. (In Russ.) Available at: http://mzdnr.ru/en/system/files/2_5370990447713847164.pdf.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Guan WJ., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Wang Z.P., Liang Y., Huang T.B. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577–583. doi: 10.1002/jmv.25757.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Pan L., Lu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766–773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
7. Del Rio C., Malani P.N. 2019 novel coronavirus – important information for clinicians. *JAMA*. 2020;323(11):1039–1040. doi: 10.1001/jama.2020.1490.
8. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
9. Liang X., Shi L., Wang Y., Xiao W., Duan G., Yang H. et al. The association of hypertension with the severity and mortality of COVID-19 patients: Evidence based on adjusted effect estimates. *J Infect*. 2020;81(3):e44–e47. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.060.
10. Ou M., Zhu J., Ji P., Li H., Zhong Z., Li B. et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e175. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782035/>.
11. Rastad H., Ejtahed H.S., Mahdavi-Ghorabi A., Arzaghi M., Safari A., Shahrestanaki E. et al. Factors associated with the poor outcomes in diabetic patients with COVID-19. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;1–10. doi: 10.1007/s40200-020-00646-6.
12. Hussain A., Mahawar K., Xia Z., Yang W., Shamsi E.H. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):295–300. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.002.
13. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–346. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.

14. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J., Liu H., Peng J. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16–e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
15. Pan F., Yang L., Li Y., Liang B., Li L., Ye T. et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020;17(9):1281–1292. doi: 10.7150/ijms.46614.
16. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6049–6057. doi: 10.18632/aging.103000.
17. Wu C., Chen X., Cai Y., Zhou X., Xu S., Huang H. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
18. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
19. Assaf D., Gutman Y., Neuman Y., Segal G., Amit S., Gefen-Halevi S. et al. Utilization of machine learning models to accurately predict the risk for critical COVID-19. *Intern Emerg Med.* 2020;15(8):1435–1443. doi: 10.1007/s11739-020-02475-0.
20. Jiang X., Coffee M., Bari A., Wang J., Jiang X., Huang J. et al. Towards an artificial intelligence framework for data-driven prediction of coronavirus clinical severity. *CMC: Computers, Materials & Continua.* 2020;63(1):537–551. doi: 10.32604/cmc.2020.010691.
21. Menni C., Valdes A.M., Freidin M.B., Sudre C.H., Nguyen L.H., Drew D.A. et al. Realtime tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1037–1040. doi: 10.1038/s41591-020-0916-2.
22. Brinati D., Campagner A., Ferrari D., Locatelli M., Banfi G., Cabitza F. Detection of COVID-19 Infection from Routine Blood Exams with Machine Learning: a Feasibility Study. *J Med Syst.* 2020;44(8):135. doi: 10.1007/s10916-020-01597-4.
23. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):791–796. doi: 10.1002/jmv.25770.
24. Razavian N., Major V.J., Sudarshan M., Burk-Rafel J., Stella P., Randhawa H. et al. A validated, real time prediction model for favorable outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *NPI Digit Med.* 2020;3:130. doi: 10.1038/s41746-020-00343-x.
25. Burdick H., Lam C., Mataraso S., Siefkas A., Braden G., Dellinger R.P. et al. Prediction of respiratory decompensation in Covid-19 patients using machine learning: The READY trial. *Comput Biol Med.* 2020;124:103949. doi: 10.1016/j.compbiomed.2020.103949.
26. Hu H., Yao N., and Qiu Y. Comparing Rapid Scoring Systems in Mortality Prediction of Critically Ill Patients With Novel Coronavirus Disease. *Acad Emerg Med.* 2020;27(6):461–468. doi: 10.1111/acem.13992.
27. Al-Najjar H., Al-Rousan N. A classifier prediction model to predict the status of Coronavirus CoVID-19 patients in South Korea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3400–3403. doi: 10.26355/eurrev_202003_20709.
28. Das A.K., Mishra S., Saraswathy Gopalan S. Predicting CoVID-19 community mortality risk using machine learning and development of an online prognostic tool. *Peer J.* 2020;8:e10083. doi: 10.7717/peerj.10083.
29. Yan L., Zhang H.T., Goncalves J., Xiao Y., Wang M., Guo Y. et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell.* 2020;2:283–288. doi: 10.1038/s42256-020-0180-7.
30. Wynants L., Van Calster B., Bonten M.M., Collins G.S., Debray T.P., De Vos M. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328.

Информация об авторах:

Цветков Валерий Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: suppcolor@gmail.com

Токин Иван Иванович, к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий отделом экспериментально-клинических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Лизонов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., и.о. директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Венев Евгений Валерьевич, очный аспирант, старший преподаватель, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; врач-инфекционист, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49; e-mail: evgenyvenev@gmail.com

Куликов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача клиники по терапии, руководитель отдела клинической физиологии и функциональной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Information about the authors:

Valeriy V. Tsvetkov, Cand. of Sci (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution "Smorodintsev Research Institute of Influenza" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popova St., St Petersburg, 197376, Russia; e-mail: suppcolor@gmail.com

Ivan I. Tokin, Cand. of Sci (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Clinical Experimental Research, Federal State Budgetary Institution "Smorodintsev Research Institute of Influenza" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popova St., St Petersburg, 197376, Russia; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary 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: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Dmitry A. Lioznov, Dr. of Sci. (Med.), Acting director, Federal State Budgetary Institution "Smorodintsev Research Institute of Influenza" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Evgeny V. Venev, Postgraduate Student, Senior Lecturer, Federal State Budgetary Institution "Smorodintsev Research Institute of Influenza" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; infectious disease doctor, St Petersburg State Budgetary Institution "Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin"; 49, Piskaryovsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; e-mail: evgenyvenev@gmail.com

Alexandr N. Kulikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician of the Clinic for Therapy, Head of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 17, Bldg. 54, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение)

В.А. Аксенова, ORCID: 0000-0001-8555-6291, e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Н.И. Клевно✉, ORCID: 0000-0003-0973-3289, e-mail: n.i.klevno@mail.ru

А.Д. Пахлавонova, ORCID: 0000-0003-3994-2620, e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

А.В. Казаков, ORCID: 0000-0003-2367-545X, e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Е.А. Сокольская, e-mail: SokolskayaEA@nmrc.ru

Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

Резюме

В настоящее время проводятся исследования по включению бедаквилаина в схему химиотерапии у детей с туберкулезом, вызванным микобактериями (МБТ) с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину.

Данное клиническое наблюдение интересно с точки зрения опыта возможного эффективного и безопасного применения нового противотуберкулезного препарата бедаквилин (Сиртуро) у детей моложе 12 лет, поскольку публикации клинических исследований применения препарата у детей ограничены.

Пациентке на основании эпидемиологического анамнеза (семейного контакта с больными туберкулезом), иммунодиагностических проб – положительный результат пробы с АТР (диаскинтест), патологических изменений в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах на КТ органов грудной клетки поставлен диагноз первичного туберкулезного комплекса, осложненного экссудативным плевритом. Диагноз верифицирован обнаружением микобактерий туберкулеза в плевральной жидкости методом ПЦР и посевом на жидкие среды (BACTEC MGIT-960), устойчивых к изониазиду и рифампицину (множественная лекарственная устойчивость, МЛУ).

Девочка включена в клиническое исследование, назначено лечение по IV режиму химиотерапии с включением в схему нового противотуберкулезного препарата бедаквилин, который пациентка получала в течение 6 мес. На протяжении всего курса химиотерапии отмечалась положительная клиническая и рентгенологическая динамика туберкулезного процесса с минимальными остаточными изменениями при констатации клинического излечения туберкулеза (через 24 мес. наблюдения).

На примере данного клинического наблюдения можно сделать вывод о безопасности и хорошей клинической эффективности препарата бедаквилин в схеме химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ у детей младше 12 лет.

Ключевые слова: туберкулез, дети, лечение, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, бедаквилин

Для цитирования: Аксенова В.А., Клевно Н.И., Пахлавонova А.Д., Казаков А.В., Сокольская Е.А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение). *Медицинский совет.* 2020;(17):91–97. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation)

Valentina A. Aksenova, ORCID: 0000-0001-8555-6291, e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Nadezhda I. Klevno✉, ORCID: 0000-0003-0973-3289, e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Aziza D. Pakhlavonova, ORCID: 0000-0003-3994-2620, e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Alexey V. Kazakov, ORCID: 0000-0003-2367-545X, e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Ekaterina A. Sokolskaya, e-mail: SokolskayaEA@nmrc.ru

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Dostoevsky St., Bldg. 2, Moscow, 127473, Russia

Abstract

Current trials are underway to design chemotherapy regimens that include bedaquiline to treat children with rifampicin and isoniazid resistant mycobacterium tuberculosis.

This clinical observation is interesting from the viewpoint of experience of the potential effective and safe use of the new anti-tuberculosis drug bedaquiline (Sirturo) in children under 12 years of age, as the publications of clinical trials of the drug use in children is limited.

The female patient was diagnosed with primary tuberculosis complex complicated by infusional pleurisy based on the epidemiological anamnesis (family contact with tuberculosis patients), immunodiagnostic tests – a positive ATR-test result (Diaskin-test), pathological changes in the lung tissue and intrathoracic lymph nodes found on the chest CT scans. The

diagnosis was confirmed by detection of MBT in pleural effusion by PCR and liquid culture method (BACTEC MGIT-960), which are resistant to isoniazid and rifampicin (multidrug resistance, MDR).

The girl was enrolled in a clinical trial and treated according to chemotherapy regimen IV including a new anti-tuberculosis drug, which she received for 6 months. There was a positive clinical and X-ray dynamics of the tuberculosis process with minimal residual changes throughout the entire course of chemotherapy followed by confirmed clinical cure of TB (after 24-month follow-up).

Based on the example of this clinical observation, it can be concluded that bedaquiline is safe and showed good clinical efficacy in the chemotherapy regimen to treat MDR MBT in children under 12 years of age.

Keywords: tuberculosis, children, treatment, multidrug resistant bacteria, bedaquiline

For citation: Aksenova V.A., Klevno N.I., Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V., Sokolskaya E.A. Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):91–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97.

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

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2017 г. почти полмиллиона человек заразилось туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), определяемым как заболевание, вызываемое штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивыми к рифампицину и изониазиду¹. По оценкам экспертов ВОЗ, около 32 000 из этих случаев приходится на детей младше 15 лет.

Бедаквилин (Сиртуро) – препарат нового поколения для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, широко применяется в лечении взрослых больных туберкулезом, в т. ч. в нашей стране, показывая высокую клиническую эффективность и безопасность [1–7]. Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие бедаквила обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.

Последние годы проводятся исследования по включению бедаквила в схему химиотерапии у детей с туберкулезом, вызванным микобактериями (МБТ) с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину. На основе многоцентровых исследований (ограниченном числе пациентов моложе 18 лет) доказана безопасность и эффективность применения бедаквила в детском возрасте [1, 8]. Результаты проведенных исследований легли в основу пересмотра ВОЗ принципов формирования режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, в т. ч. у детей².

По рекомендациям ВОЗ бедаквилин можно назначать детям в возрасте 6 лет и старше с указанием дозировок препарата: старше 6 лет (15–30 кг) 200 мг ежедневно в первые 2 нед., затем 100 мг 3 раза в неделю (с 3-й нед. перерыв между приемом препарата не менее 48 ч); старше

12 лет (более 30 кг) – 400 мг ежедневно в первые 2 нед., затем 200 мг 3 раза в неделю (с 3-й нед. перерыв между приемом препарата не менее 48 ч).

На базе детско-подросткового отдела Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний имеется опыт применения бедаквила (Сиртуро) у детей младше 18 лет при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

Приводим клинический случай лечения ребенка с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

Клинические данные. Пациентка Ю. 6 лет вакцинирована БЦЖ в родильном доме, руб. – 3 мм; остальные прививки по календарю. Ребенок от первой беременности, первых срочных самопроизвольных родов, масса при рождении составляла 3 800 г, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Росла и развивалась по возрасту. Из перенесенных заболеваний ветряная оспа в возрасте 3 лет, редко респираторно-вирусные инфекции. Наследственность неотягощена.

Пациентка Ю. из тесного семейного контакта с больными туберкулезом. В начале июня 2018 г. сестра пациентки (возраст 4 года) находилась на лечении ГБУЗ МО «Подольская детская городская больница» с диагнозом «J18 – пневмония без уточнения возбудителя». В лечении получала антибиотики широкого спектра действия без положительной динамики. По поводу чего консультирована фтизиатром, проведен иммунодиагностический тест (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении – АТР). Реакция на пробу с АТР (диаскинтест) оценена как положительная гиперергическая – папула 20 мм. При обследовании близких родственников в противотуберкулезном диспансере (ПТД) г. Воскресенска у отца выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) в фазе инфильтрации, МБТ(+); у матери – диссеминированный туберкулез легких, МБТ(-). При обследовании детей в связи с контактом (очаг инфекции) выявлены изменения в легких у пациентки Ю.

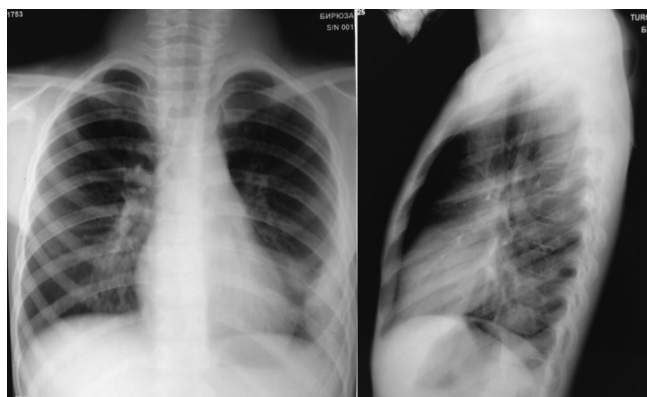
При обследовании по контакту с родителями в ПТД: проба с АТР от 18.06.18 г. – папула 17 мм (положительная гиперергическая), сведений о предыдущих туберкулиновых пробах нет (ранее проживали в Молдавии). На обзор-

¹ World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: The Organization; 2017.
² WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: WHO/2019. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en>.

ной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в прямой и боковой проекциях от 18.06.18 г.: в проекции S10 левого легкого обогащенный легочный рисунок, в левой плевральной полости – осумкованный выпот, проецирующийся вдоль латерального контура грудной полости от бокового отрезка 4-го ребра до купола диафрагмы (рис. 1). Консультирована в ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», диагностирован левосторонний туберкулезный плеврит, по поводу чего направлена на госпитализацию в Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний для уточнения диагноза и проведения лечения.

● **Рисунок 1.** Обзорная рентгенограмма в прямой и боковой проекциях пациентки Ю.

● **Figure 1.** Plain X-ray in frontal and lateral projections in patient Yu.



Пациентка Ю. поступила в детско-подростковое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» 22.06.2018 г.

На момент поступления в детско-подростковое отделение общее состояние пациентки средней степени тяжести, самочувствие удовлетворительное, жалобы на быструю утомляемость, избирательный аппетит. Девочка астенического телосложения, пониженного питания, масса 17,3 кг при росте 112 см (ИМТ 13,8 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, цвета загара, нормальной влажности. Язык бледно-розовый, влажный, чистый. Костно-

суставная система – без видимой патологии. Подкожно-жировой слой выражен слабо, распределен равномерно. Тurgor тканей снижен. Периферические лимфатические узлы множественные, мелкие, пальпируются в II группах до I-II размера, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка симметрично участвует в акте дыхания. ЧДД 21 в 1 мин. Перкуторно над легкими – легочный звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, симметрично проводится во все отделы. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастных норм. ЧСС 92 в 1 мин. АД = 90/55 мм рт. ст. на обеих плечевых артериях. Тоны сердца чистые, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень – по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Область почек визуально не изменена. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное. Очаговых/менингеальных знаков нет.

Для уточнения характера изменений в легочной ткани проведена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) (рис. 2).

Диагностическая оценка. На КТ ОГК 06.07.2018 г.: в нижней доле левого легкого и в языковых сегментах визуализируется участок консолидации легочной ткани (фокус до 12–15 мм в диаметре) с усилением легочного рисунка. В базальных отделах левой плевральной полости определяется участок затемнения с четким выпуклым контуром (осумкованного содержимого мягкотканной плотности) с множественными диффузными гиперденсными включениями до 6 мм. Междолевая плевра слева утолщена, местами до 2 мм. На остальном протяжении легких без очаговых и инфильтративных теней. Трахея и бронхи проходимы, не изменены, визуализируются до субсегментарного уровня. В бифуркационной группе внутригрудных лимфатических узлов визуализируется единичный мелкий кальцинат до 3 мм.

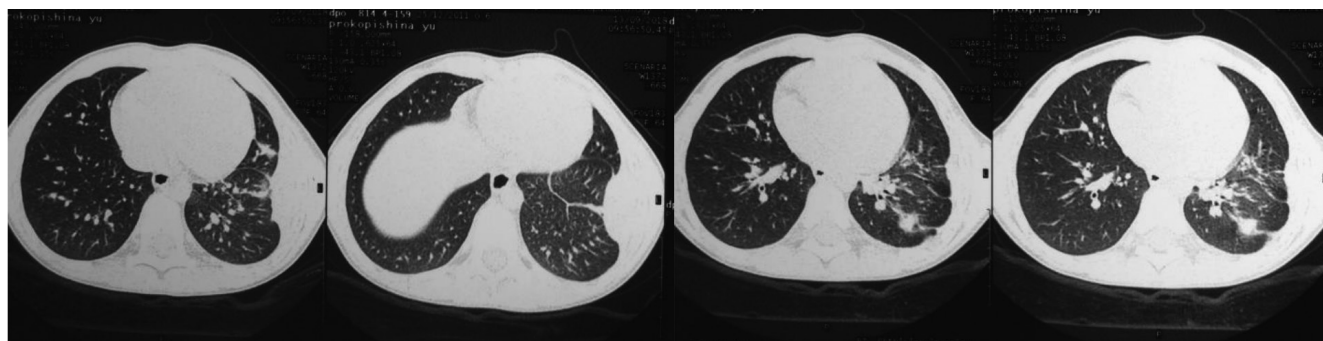
Перед назначением химиотерапии была исследована двукратно индуцированная мокрота на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культуральным методом, получены отрицательные результаты.

Осмотрена офтальмологом и отоларингологом – противопоказаний к назначению противотуберкулезных препаратов (ПТП) отмечено не было.

По данным УЗИ плевральной полости от 11.07.18 г. – при исследовании левой плевральной полости по перед-

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 06.07.2018 г.

● **Figure 2.** Chest CT scan dated July 06, 2018



ней подмышечной линии определяется неоднородное по экзогенности образование со скудным жидкостным компонентом, с фибриновыми наложениями, размером около 54,1 x 22,1 x 65,8 мм.

Заключение по УЗИ: левосторонний осумкованный плеврит.

13.07.18 г. и 23.07.18 г. выполнены диагностические пункции плевральной полости слева.

При исследовании плевральной жидкости (получено 10 мл густого содержимого) обнаружены микобактерии туберкулеза методом ПЦР с устойчивостью к изониазиду (H) и рифампицину (R) (табл. 1).

Терапевтическая оценка. На основании анамнеза, специфического характера поражения по данным КТ ОГК, микробиологического исследования плевральной жидкости пациентке установлен диагноз «Первичный туберкулезный комплекс С5 левого легкого, фаза инфильтрации. МБТ(-). Левосторонний осумкованный плеврит. МЛУ (устойчивость R H методом ПЦР в плевральной жидкости)».

Учитывая, что у ребенка подтвердили туберкулез легких с МЛУ возбудителя (МЛУ-ТБ), родителям девочки предложено участие пациентки Ю. в клиническом исследовании с использованием препарата бедаквилин Сиртуро (Bq) в схеме лечения по четвертому режиму химиотерапии (IV PXT) (клиническое исследование одобрено локально этическим комитетом (ЛЭК). Получено информированное согласие родителей пациентки на длительное контролируемое лечение. Все данные пациентки Ю. были деидентифицированы (№11), далее получено одобрение ЛЭК о включении пациентки в клиническое исследование. На скрининге проведено обследование: трехкратная ЭКГ, общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), развернутый биохимический анализ крови (Б/х), повторный осмотр отоларинголога и окулиста. Противопоказаний к назначению препарата отмечено не было (табл. 2).

Схема лечения по IV PXT (режим лечения МЛУ-ТБ) включала бедаквилин (Bq); пиразинамид (Z) 0,5 per os; левофлоксацин (Lfx) 0.25 per os; аминосалициловая кислота (PAS) 3.0 per os; Канамицин (Km) 0.3 в/м [2].

В фазу интенсивной терапии Bq принимала пациентка строго под наблюдением лечащего врача. Одна таблетка Bq содержала 20 мг действующего вещества, препарат назначали по схеме 14 дней 200 мг ежедневно, далее по 100 мг 3 раза в неделю. Препарат Bq пациентка принимала в одно и то же время утром во время еды. Препарат имел диспергируемую форму и для удобства приема препарат растворяли в 100 мл воды.

В процессе лечения проводились ежедневные осмотры лечащим врачом. В первый день приема Bq, а также на 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24-й нед. лечения был проведен клиничко-лабораторный контроль, снятие ЭКГ, осмотр узких специалистов для выявления нежелательных реакций (НР). Особое внимание уделяли ЭКГ с обязательным измерением интервала QTcF. Согласно протоколу исследования снятие ЭКГ проводили трехкратно до приема и через 5 ч после приема Bq (табл. 2).

В ходе мониторинга лечения в интенсивную фазу получен тест на лекарственную чувствительность МБТ плевральной жидкости от 13.07.18 г., где методом посева на жидкие среды (BACTEC MGIT-960) выявлена дополнительная устойчивость МБТ к этионамиду (Eto) и определена чувствительность к остальным препаратам второго ряда, включая фторхинолоны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе контролируемой химиотерапии через 1,5 мес. купированы симптомы интоксикации, по данным УЗИ левой плевральной полости от 06.09.18 г. отмечается незначительная динамика.

Всего в интенсивную фазу (ИФ) с 10.07.18 г. по 09.01.19 г. получено 183 дозы: Z 0.5, Lfx 0.25, PAS 3.0 Bq

● **Таблица 1.** Микобактериологическое исследование плевральной жидкости

● **Table 1.** Mycobacteriological examination of pleural fluid

Материал	Дата	№ иссл.	Люм. микроскопия из осадка:		ПЦР РВ		Результат исследования мутаций МБТ		
			Дата ответа:	Ответ:	Дата ответа	Ответ	H	R	Fq
Экссудат	13.07.18	2 401	14.07.18	1+	16.07.18	Обнаружены	R	R	S
Экссудат	24.07.18	2 521	24.07.18	2+	25.07.18	Обнаружены	R	R	S

● **Таблица 2.** Скрининговое обследование перед назначением препарата Bq

● **Table 2.** Screening before prescribing Bq

	Б/х					ОАК				Электролиты			ОАМ	ЭКГ	
	ALT	AST	BiliT	CreaC	UA	HGB	WBC	PLT	EOS	Ca	Mg	K		Ритм, ЧСС	QTcF (ms)
Скрининг	15	33	5	36	169	133	5,51	253	4,9	4,8	1,7	4.4	б/о	Син., 66	408
														Син., 66	409
														Син., 71	420

Примечание. Аланинаминотрансфераза (ALT) 6–34 U/L; аспарагинаминотрансфераза (AST) 10–48 U/L; общий билирубин (BiliT) 3–21 μ mol/L; креатинин 14–48 μ mol/L; мочевая кислота (UA) 119–303 μ mol/L; гемоглобин (HGB) 112–155 g/L; лейкоциты (WBC) 4,35–13,65 G/L; тромбоциты (PLT) 130–394 G/L; эозинофилы (EOS) 0,0–4,0%; кальций (Ca) 4,2–5,2 mEq/L; магний (Mg) 1,4–1,7 mEq/L; калий (K) 3,4–5,4 mEq/L; измерение интервала QT с коррекцией по формуле Фредерика QTcF(ms) > 450 мс.

0,2/0,1 №80 Km 0,3 №90 до 01.10.18 г., далее в лечение добавлен Теризидон (Trd) 0,25 – с 02.10.18 г.

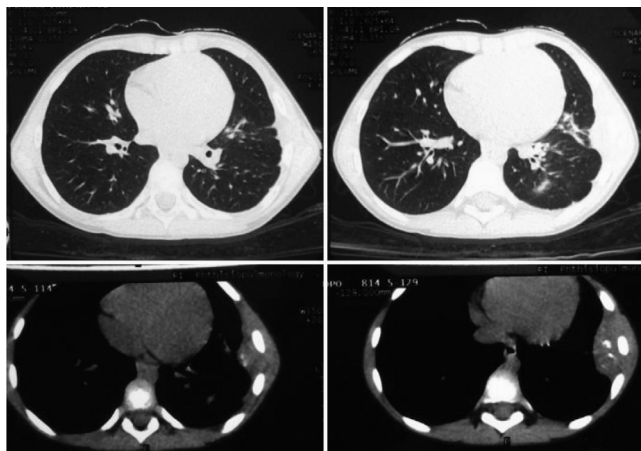
По окончании ИФ-лечения (через 6 мес.) отмечена положительная клиническая динамика (прибавка в весе на 3,5 кг), положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтрации в S6 левого легкого, уменьшения образования на плевре с включениями кальция (формирование туберкулемы) (рис. 3); по УЗИ плевральной полости при исследовании левой плевральной полости по передней подмышечной линии определяется неоднородное по эхогенности жидкостное (густое) образование размером около 40,0 x 20,4 мм (по данным от 11.07.18 – 54,1 x 22,1 x 65,8 мм).

За весь период 6-месячного лечения переносимость препарата Bq удовлетворительная, нежелательных реакций (любых) не зарегистрировали, по данным ЭКГ удлинение интервала QT с коррекцией по формуле Фредерика ($QTcF = 413 \pm 16,9$ ms) отмечено не было (табл. 3). Таким образом, препарат зарекомендовал себя как безопасный, с хорошей переносимостью ребенком в возрасте 6 лет.

Учитывая участие в клиническом исследовании, продолжено дальнейшее наблюдение клинико-лабораторный контроля: ЭКГ на 28, 32, 40, 48, 60, 72-й нед. лечения

● **Рисунок 3.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 13.12.2018 г.

● **Figure 3.** Chest CT scan dated December 13, 2018



в фазу продолжения и на фазе последующего наблюдения – 96-й и 108-й нед.

В фазу продолжения химиотерапии (по месту жительства) пациентка Ю. получила 375 доз ПТП: Z, Lfx, PAS, Trd. За все время лечения переносимость ПТП удовлетворительная, побочных реакций отмечено не было.

● **Таблица 3.** Мониторинг ЭКГ на фоне схемы химиотерапии, включающей Bq

● **Table 3.** ECG monitoring during chemotherapy regimen including Bq

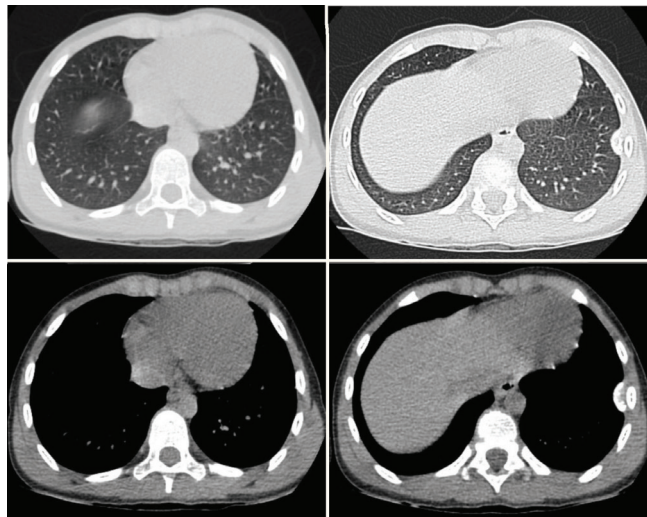
Дата		Ритм, ЧСС (уд/мин)	QTcF (ms):
1-й день приема препарата	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 89	418
		Синусовый, 82	407
		Синусовый, 87	412
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 92	382
		Синусовый, 85	381
		Синусовый, 90	385
Через 2 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 81	429
		Синусовый, 68	400
		Синусовый, 77	421
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 92	413
		Синусовый, 82	398
		Синусовый, 98	420
Через 4 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 81	425
		Синусовый, 76	418
		Синусовый, 82	427
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 83	422
		Синусовый, 85	421
		Синусовый, 81	424
Через 6 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 84	424
		Синусовый, 77	416
		Синусовый, 85	427
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 93	413
		Синусовый, 87	406
		Синусовый, 87	409

Дата		Ритм, ЧСС (уд/мин)	QTcF (ms):
Через 8 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 62	398
		Синусовый, 65	417
		Синусовый, 70	428
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 82	420
		Синусовый, 82	406
		Синусовый, 79	410
Через 12 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 78	425
		Синусовый, 72	417
		Синусовый, 72	421
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 97	414
		Синусовый, 92	411
		Синусовый, 101	419
Через 16 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 78	423
		Синусовый, 85	428
		Синусовый, 78	417
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 91	397
		Синусовый, 95	404
		Синусовый, 96	407
Через 20 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 74	425
		Синусовый, 74	428
		Синусовый, 68	426
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 88	417
		Синусовый, 88	423
		Синусовый, 86	419

Через 24 мес. по окончании основного курса химиотерапии пациентка жалоб не отмечает, самочувствие девочки удовлетворительное, масса 30 кг (+12 кг), рост 129 см (ИМТ 18,03 кг/м²). По органам и системам без особенностей.

● **Рисунок 4.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 22.08.2020 г.

● **Figure 4.** Chest CT scan dated August 22, 2020



На контрольной КТ ОГК от 22.08.2020 г.: в обоих легких без очаговых и инфильтративных изменений. Небольшие участки линейного уплотнения легочной ткани определяются на уровне S6 левого легкого. В плевральных полостях жидкость не определяется. Визуализируется овоидной формы участок утолщения паракостальной плевры 25 x 22 x 9,5 мм на уровне 7–8-го ребра слева (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Включение препарата бекдаквилин (Сиртуро) в схему химиотерапии детей с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на протяжении 6-месячного курса (фаза интенсивной терапии) является безопасным – нежелательных явлений отмечено не было.
2. Схема химиотерапии, включающая препарат бекдаквилин (Сиртуро) в комбинации с противотуберкулезными препаратами с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, эффективна, позволяет достичь клинического излечения с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями.



Поступила / Received 13.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2020

Принята в печать / Accepted 30.09.2020

Список литературы

1. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бекдаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(5):28–42. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.
2. Голубчиков П.Н., Щегерцов Д.Ю., Мельникова Т.И., Краснов Д.В., Скворцов Д.А., Грищенко Н.Г. Случай успешного комбинированного лечения больной фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(6):52–59. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59.
3. Жукова Е.М., Вохминова Л.Г., Кудлай Д.А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):19–22. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22.
4. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторов Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бекдаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(2):29–35. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848>.
5. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторов Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бекдаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(7):56–62. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62.
6. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата бекдаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):45–50. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
7. Hafkin J., Hittel N., Martin A., Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801154. doi: 10.1183/13993003.01154-2018.
8. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. et al. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(10):1711–1713. doi: 10.3201/eid2310.170303.
9. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(7):56–62. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62.
10. Tikhonova L.Y., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):45–50. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
11. Hafkin J., Hittel N., Martin A., Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801154. doi: 10.1183/13993003.01154-2018.
12. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. et al. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(10):1711–1713. doi: 10.3201/eid2310.170303.

References

Информация об авторах:

Аксенова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детско-подростковым отделом, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Пахлавонова Азиза Дамировна, научный сотрудник детско-подросткового отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Казаков Алексей Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник детско-подросткового отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Сокольская Екатерина Анатольевна, заведующая детско-подростковым отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: SokolskayaEA@nmrc.ru

Information about the authors:

Valentina A. Aksenova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Nadezhda I. Klevno, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Aziza D. Pakhlavonova, Researcher, Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Alexey V. Kazakov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Ekaterina A. Sokolskaya, Head of Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: SokolskayaEA@nmrc.ru

Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом: патогенетические особенности и подходы к терапии

Н.А. Кузубова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1166-9717, e-mail: kuzubova@mail.ru

О.Н. Титова¹, ORCID: 0000-0003-4678-3904

Д.Б. Склярова², ORCID: 0000-0001-7052-6903, e-mail: darya_sklyarova@mail.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

² Введенская городская клиническая больница; 191180, Россия, Санкт-Петербург, Лазаретный переулок, д. 4

Резюме

У ряда пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) различной этиологии, включающими в себя гиперсенситивный пневмонит, диффузные болезни соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная склеродермия, дерматомиозит), саркоидоз, идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП) и неклассифицируемые ИЗЛ, развивается стремительное ухудшение вентиляционной функции легких, обусловленное прогрессированием фибротических изменений, сопровождающееся снижением физической работоспособности и качества жизни. Предложено выделить прогрессирующего фибротического фенотипа среди ИЗЛ, сходных по патогенетическим механизмам, лучевому паттерну, клиническому течению и прогнозу. Прогрессирующее течение фибротического процесса оценивается по снижению форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), увеличению выраженности признаков легочного фиброза по данным компьютерной томографии (КТ) и ухудшению респираторных симптомов. Выделяют несколько факторов риска прогрессирования ИЗЛ, такие как мужской пол, пожилой возраст, более низкая исходная легочная функция и рентгенологическая или патологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). В настоящее время активно изучается роль антифибротических препаратов в лечении этой патологии. Ранее общепринятым подходом было использование этой группы препаратов у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) и иммуносупрессивных препаратов у пациентов с другими фиброзными подтипами ИЗЛ. Однако результаты клинических исследований показали благоприятный ответ на антифибротическую терапию при более широком спектре фибротических ИЗЛ, проявляющийся в уменьшении ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ. И в 2020 г. было одобрено использование первого антифибротического препарата для лечения больных ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом, не относящимся к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ).

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, фиброз, миофибробласты, антифибротическая терапия

Для цитирования: Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б. Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом: патогенетические особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2020;(17):99–106. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-99-106.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis: pathogenetic features and approaches to therapy

Natalia A. Kuzubova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1166-9717, e-mail: kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova¹, ORCID: 0000-0003-4678-3904

Daria B. Sklyarova², ORCID: 0000-0001-7052-6903, e-mail: darya_sklyarova@mail.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Vvedenskaya City Clinical Hospital; 4, Lazaretny Lane, St Petersburg, 191180, Russia

Abstract

A number of patients with interstitial lung diseases (ILD) of various etiologies, including hypersensitive pneumonitis, diffuse connective tissue diseases (rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, dermatomyositis), sarcoidosis, idiopathic non-specific interstitial pneumonia (NSIP) and unclassified ILD develop rapid deterioration of lung ventilation function due to the progression of fibrotic changes, accompanied by a decrease in physical performance and quality of life. It is proposed to distinguish a progressive fibrotic phenotype from those with similar pathogenetic mechanisms, radiologic pattern, clinical course, and prognosis. The progressive course of the fibrotic process is assessed by reducing the forced vital capacity of the lungs (FVC), increasing the severity of signs of pulmonary fibrosis according to computed tomography (CT) and worsening respiratory symptoms. There are several risk factors for the progression of ILD, such as male gender, older age, lower initial pulmonary function, and radiological or pathological picture of usual interstitial pneumonia (UIP). Currently, the role of

antifibrotic drugs in the treatment of this pathology is being actively studied. Previously, the common approach was to use this group of drugs in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and immunosuppressive drugs in patients with other fibrotic subtypes of IL. However, the results of clinical studies have shown a favorable response to antifibrotic therapy for a wider range of fibrotic ILD, manifested in a decrease in the annual rate of FVC reduction. And in 2020, the use of the first anti-fibrotic drug was approved for the treatment of patients with advanced pulmonary fibrosis, NOT related to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung diseases, fibrosis, myofibroblasts, antifibrotic therapy

For citation: Kuzubova N.A., Titova O.N., Skliarova D.B. Interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis: pathogenetic features and approaches to therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):99–106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-99-106.

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

ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких представляют собой большую и гетерогенную группу паренхиматозных заболеваний легких, которые могут быть обусловлены системными заболеваниями, воздействием окружающей среды или не иметь известной причины [1]. У некоторых пациентов с ИЗЛ развивается прогрессирующий фенотип, характеризующийся неуклонным снижением функции легких, усилением одышки, ухудшением качества жизни, а также ранней смертностью [2]. Прогрессирующий характер легочного фиброза оценивается при помощи универсальных критериев: снижение форсированной жизненной емкости легких на 5–10% за 24 мес., увеличение выраженности признаков легочного фиброза на КТ и усиление одышки [3]. Независимо от триггера повреждения легких в основе прогрессирующего фенотипа ИЗЛ лежит формирование распространенного пневмофиброза, который приводит к необратимой потере целостности эпителиального или эндотелиального барьера, разрушению структуры легких и формированию «сотового легкого» [4]. Известны некоторые факторы риска прогрессирования ИЗЛ, такие как мужской пол, пожилой возраст, более низкая исходная легочная функция и рентгенологическая или патоморфологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [5]. Рентгеноморфологический паттерн ОИП является одним из критериев диагностики идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), однако не обладает 100%-ной специфичностью и может соответствовать целому ряду других заболеваний. Так, прогрессирующий фибротический фенотип также наблюдается у части пациентов с другими ИЗЛ (20–40%), включая ИЗЛ, ассоциированные с ревматоидным артритом (РА-ИЗЛ), склеродермией (ССК-ИЗЛ), полимиозитом/дерматомиозитом, хроническим саркоидозом, хроническим гиперчувствительным пневмонитом, идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП) и неклассифицируемым ИЗЛ (рис. 1) [6]. Учитывая их клиническое и патофизиологическое сходство, в литературе последних лет обсуждаются возможности и целесообразность объединения фибротических ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом в «прогрессирующее фибротическое интерстициальное заболевание легких» [1–6]. Прогрессирующий фибротический фенотип ИЗЛ ассоциирован с повышенной летальностью [7]. ИЗЛ является одной из главных

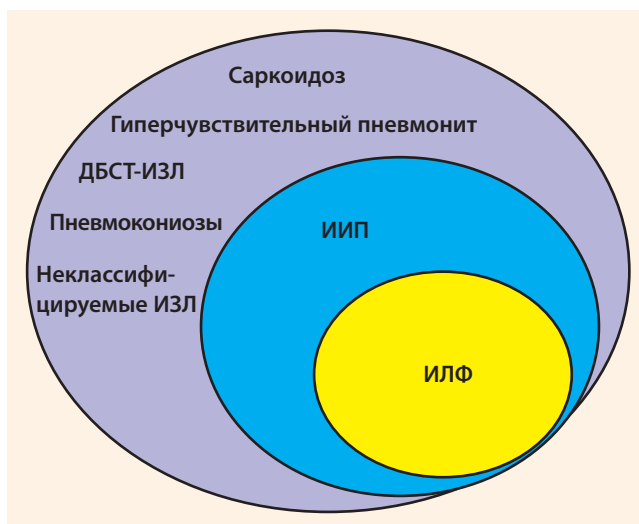
причин смерти у пациентов с системной склеродермией [8]. Средняя продолжительность жизни пациентов с РА-ИЗЛ с рентгенологическим паттерном ОИП по данным ретроспективных исследований не превышает 3,2 лет [9]. Среди пациентов с гиперчувствительным пневмонитом и прогрессирующим фиброзом лишь 58% доживает до 7 лет от установки диагноза [10]. Средняя 5-летняя выживаемость пациентов с фибротическими ИЗЛ составляет от 46 до 70% [7]. Наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты с фибротическими НСИП, при которой 5-летняя выживаемость составляет 75% [11].

ПАТОГЕНЕЗ

Этиология клеточного повреждения при ИЗЛ может быть различной, включая аутоиммунные механизмы при диффузных болезнях соединительной ткани (ДБСТ), воздействие органических частиц пыли при гиперчувствительном пневмоните или неизвестной при ИЛФ [1]. Однако механизм инициации фиброзного ответа, вероятно, один и тот же и связан с первичным микроповреждением альвеолярного эпителия и aberrантным репаративным ответом поврежденных структур у предрасположенных индивидуумов [12]. Персистирующие повреждения

● **Рисунок 1.** Спектр фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких

● **Figure 1.** The gamut of fibrosing interstitial lung diseases



эпителиальных и/или эндотелиальных участков приводят к разрушению клеток и нерегулируемой репарации. Макрофаги и лимфоциты, рекрутированные в места повреждения, высвобождают профибротические медиаторы, такие как трансформирующий фактор роста $\beta 1$, соединительнотканый фактор роста и тромбоцитарный фактор роста, способствующие дальнейшей активации фибробластов [13]. Активированные фибробласты трансформируются в миофибробласты, которые секретируют избыточное количество внеклеточного матрикса (ECM), коллаген I типа, фибронектин, эластин, что приводит к увеличению жесткости легочной ткани и дополнительной активации фибробластов [14].

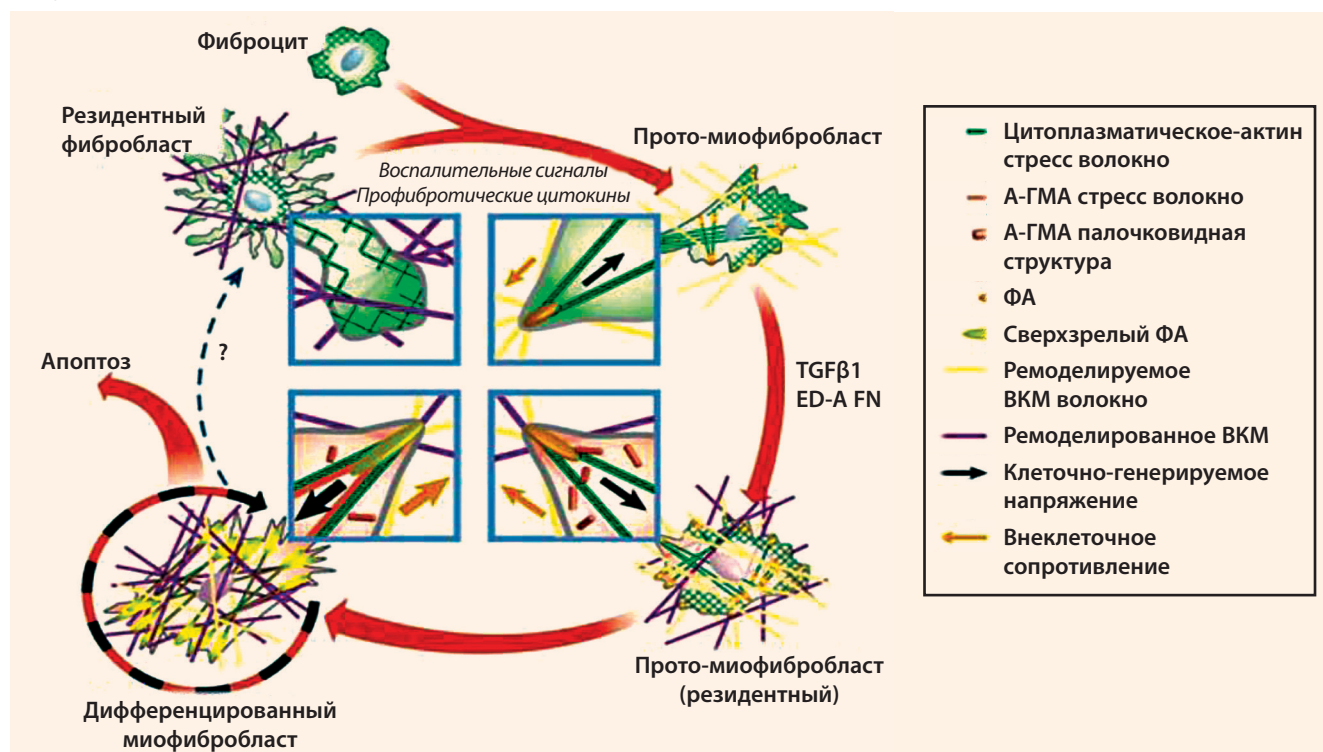
Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе рекрутирования и пролиферации задействованных клеток, требуют уточнения. В исследовании T. Hironaka et al. в 2020 г. показано, что экспрессия дребрина при прогрессирующем фиброзе повышается в миокарде и легких мышей [15]. Дребрин усиливает экспрессию генов, связанных с фиброзом, таких как Acta2 и Col1a1. Исследование идентифицирует дребрин как молекулу, которая способствует выработке в миофибробластах генов, активирующих фибротические процессы.

Активированные миофибробласты, независимо от причины, вызвавшей эту реакцию, обладают сходными ультраструктурными и физиологическими характеристиками с гладкомышечными клетками [16]. Пучки микрофиламентов миофибробластов образуют стресс-волокна, которые не встречаются в тканевых фибробластах, позволяют сокра-

щать клетку и, следовательно, ремоделировать экстрацеллюлярный матрикс. Одной из ключевых особенностей миофибробластов является экспрессия α -SMA, изоформы актина, обычно наблюдаемая в гладкомышечных клетках сосудов. Экспрессия α -SM актина опосредует клеточное взаимодействие с TGF- $\beta 1$ [17]. Включение α -SMA в клеточные стрессовые волокна значительно усиливает сократительную активность миофибробластов и представляет собой ключевой маркер миофибробластического фенотипа. Система механо-трансдукции участвует в передаче силы, генерируемой напряженными волокнами и передающейся на окружающий экстрацеллюлярный матрикс. Затем эта система механотрансформации позволяет внеклеточным механическим сигналам преобразовываться во внутриклеточные сигналы. В петле обратной связи повышенная жесткость легочной ткани дополнительно активирует и стимулирует фибробласты в процессе, известном как механостимуляция, чтобы сохранить самоподдерживающийся и прогрессирующий фиброз легких (рис. 2).

Важным этапом инициации дифференцировки миофибробластов является действие биологически активного Tgf- β [18]. Tgf- β синтезируется и секретируется как биологически неактивный белок-предшественник с большим аминокислотным продомом, известным как латентно-ассоциированный пептид (LAP), и зрелым TGF β в карбокси-терминальной области. Активация предшественника Tgf- β необходима для регуляции его функций *in vivo* и жестко контролируется. Сами миофибробласты могут высвобождать латентный Tgf- β в комплексе с LAP, который связывается с белками ECM, образуя устойчивый

● **Рисунок 2.** Механическая петля обратной связи в развитии миофибробластов
● **Figure 2.** Mechanical feedback loop in myofibroblast development



резервуар Tgf- β . Повышенный механический стресс и сокращение миофибробластов могут дополнительно высвобождать Tgf- β , что приводит к большей миофибротической активности [17].

С учетом того, что прогрессирующий фибротический фенотип ИЗЛ встречается чаще у пациентов среднего и пожилого возраста, можно предположить, что определенную роль играют возрастные биологические изменения. Исследования последних лет показали, что различные типы клеток в легких при ИЛФ демонстрируют преждевременные признаки старения, включая истощение теломер в эпителиальных альвеолярных клетках типа II [19, 20]. Стареющие клетки теряют свою способность к регенерации, препятствуя разрешению фиброза, и секретируют профибротические факторы, которые активируют миофибробласты. На основе экспериментальных исследований показано, что дефицит сиртуина 6 (SIRT6) играет важную роль в связанной со старением трансформации фибробластов в миофибробласты, что приводит к фиброзу тканей [21]. Результаты позволяют предположить, что фибробласты с дефицитом SIRT6 спонтанно трансформируются в миофибробласты посредством гиперактивации сигналов TGF- β клеточно-автономным образом. Важно отметить, что гапло-недостаточность SIRT6 достаточно для усиления генерации миофибробластов, что приводит к полиорганному фиброзу и сердечной дисфункции у мышей во время старения. SIRT6 подавлял экспрессию ключевых сигнальных генов TGF- β путем деацетилирования члена семейства SMAD 3 в гистоне 3 (Lys-9 и Lys-56). Связывание SIRT6 с промоторами генов в TGF- β -сигнальном пути значительно снижалось с возрастом и сопровождалось усилением связывания SMAD3 с этими промоторами. Результаты показывают, что SIRT6 может быть потенциальным кандидатом для модуляции передачи сигналов TGF- β с целью уменьшения полиорганного фиброза во время старения и заболеваний, связанных с фиброзом. Генетические мутации и длина теломер также рассматриваются как предикторы прогрессирования фиброза при ИЗЛ [22]. MUC5B rs35705950 ассоциирована не только с ИЛФ, но и с развитием РА-ИЗЛ. Укорочение длины теломер ухудшает прогноз у пациентов с хроническим гиперчувствительным пневмонитом [23].

С биологией старения связывают и окислительный стресс вследствие формирования повреждения ДНК, потерю протеостаза и дисфункцию митохондрий [24]. В настоящее время обсуждается роль активных форм кислорода (АФК) в таких фибротических процессах, как поляризация макрофагов и иммуносенция, апоптоз и старение альвеолярных эпителиальных клеток, дифференцировка и старение миофибробластов, а также изменения во внеклеточном матриксе.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ

В последнее десятилетие подходы к медикаментозной терапии как ИЛФ, так и других прогрессирующих фибротических ИЗЛ претерпели значительные изменения. Предпочтение отдается препаратам с антифибротическими свойствами [25–27].

К препаратам с доказанной на основе высококачественных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований антифибротической активностью при лечении ИЛФ относятся нинтеданиб и пирфенидон [27]. Оба препарата ослабляют миграцию, дифференцировку и активацию фибробластов, которые являются ключевыми клетками в развитии и прогрессировании легочного фиброза, а также обладают противовоспалительными свойствами. Доклинические исследования предполагают наличие антифибротического эффекта при легочном фиброзе, вызванном множеством различных триггеров [28, 29].

Первым препаратом, синтезированным с целью лечения легочного фиброза, был пирфенидон [30].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано ингибирующее влияние пирфенидона на профибротические и провоспалительные цитокиновые каскады, в т. ч. на сигнальный путь TGF- β , играющий ключевую роль в патогенезе ИЛФ. Препарат подавляет связанную с TGF- β дифференцировку миофибробластов, пролиферацию и фиброгенную активность фибробластов [30].

Клиническая эффективность препарата подтверждена в ряде клинических исследований, ключевое значение имели РКИ III фазы CAPACITY и ASCEND [31, 32].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ASCEND проводилось для подтверждения влияния пирфенидона на прогрессирование ИЛФ [32]. Пациенты с ИЛФ в течение 52 нед. получали либо пирфенидон внутрь в дозе 2403 мг/сут в 3 приема, либо плацебо. Среднее снижение ФЖЕЛ от исходного уровня составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл в группе плацебо (абсолютная разница 193 мл, относительная разница 45,1%). В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY терапия пирфенидоном достоверно снизила риск смерти в течение 1 года на 48% по сравнению с плацебо (ОР 0,52). Среди основных нежелательных явлений имели место желудочно-кишечные жалобы (тошнота около 36% случаев) и изменения со стороны кожи, но в целом они были обратимыми и не имели клинически значимых последствий.

Исследование CAPACITY включало в себя два конкурирующих многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ (004 и 006), целью которых была оценка клинической эффективности пирфенидона и определение оптимальной дозировки препарата при лечении ИЛФ [31]. Хотя исследования CAPACITY не обладали достаточной силой для оценки выживаемости, в исследовании 004 было показано, что пирфенидон в дозе 2403 мг/сут влиял на основные предикторы летального исхода и продолжительность жизни пациентов: увеличивал время до падения ФЖЕЛ более чем на 10% и DLco более чем на 15%, а также время до наступления смерти ($p = 0,023$).

При проведении общего анализа результатов CAPACITY и ASCEND выявлено снижение числа госпитализаций почти на 50% по сравнению с плацебо (7 vs 12%, относительный риск (ОР) 0,52, $p = 0,001$) [31, 32].

В настоящее время проводится ряд клинических исследований, оценивающих эффективность и безопас-

ность использования пирфенидона у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ, ССД-ИЗЛ, РА-ИЗЛ, саркоидозом и гиперчувствительным пневмонитом [33, 34].

Вторым препаратом, появившимся в клинической практике для лечения ИЛФ, был нинтеданиб [28]. Нинтеданиб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ, блокирующим важнейшие сигнальные пути фиброгенеза в легочной ткани, в которых участвуют фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF) [34], что нивелирует пролиферацию и миграцию фибробластов вследствие влияния этих стимулов.

In vitro показано, что нинтеданиб ингибирует несколько этапов инициации и прогрессирования фиброза легких, включая высвобождение провоспалительных и профибротических медиаторов, миграцию и дифференцировку фиброцитов и фибробластов, отложение внеклеточного матрикса и пролиферацию сосудистых клеток. Кроме того, нинтеданиб ингибирует высвобождение медиаторов, включая IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12p70, IL-13 и интерферон- γ мононуклеарными клетками периферической крови человека или Т-клетками [35]. Было продемонстрировано, что нинтеданиб предотвращает профибротическую поляризацию макрофагов [36]. Когда макрофаги, дифференцированные из клеток THP-1 человека, подвергались воздействию коктейля IL-4/IL-13 или IL-4/IL-13 и IL-6, обрабатывались нинтеданибом в концентрации 100 нм, высвобождение CCL18, маркера поляризации макрофагов M2, было значительно снижено. Нинтеданиб ингибирует TGF- β -индуцированную трансформацию фибробластов в миофибробласты и высвобождение коллагена из TGF- β -стимулированных фибробластов легких.

В клинической практике препарат успешно применялся для лечения немелкоклеточного рака легкого, однако в 2014 г. были завершены 52-недельные двойные плацебо-контролируемые исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2, которые доказали способность нинтеданиба замедлять прогрессирование ИЛФ [37]. Первичной конечной точкой этих исследований была ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). В обоих исследованиях в группе нинтеданиба динамика снижения ФЖЕЛ замедлялась примерно в два раза, чем в группе плацебо (в исследовании INPULSIS-1 разница ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ между группами составила 125,3 мл; $p < 0,001$, а в исследовании INPULSIS-2 – 93,7 мл; $p < 0,001$) (рис. 3). Во втором исследовании лечение нинтеданибом привело также к значительному увеличению времени до первого обострения идиопатического легочного фиброза по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,38; $p = 0,005$). Полученные результаты были подтверждены у различных групп пациентов, в т. ч. с паттерном возможной обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), без «сотового легкого», у пациентов с ИЛФ и сопутствующей эмфиземой, а также с ИЛФ и «пограничным» (0,7–0,8) индексом Тиффно.

Кроме того, в объединенном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS [38] было продемонстрировано

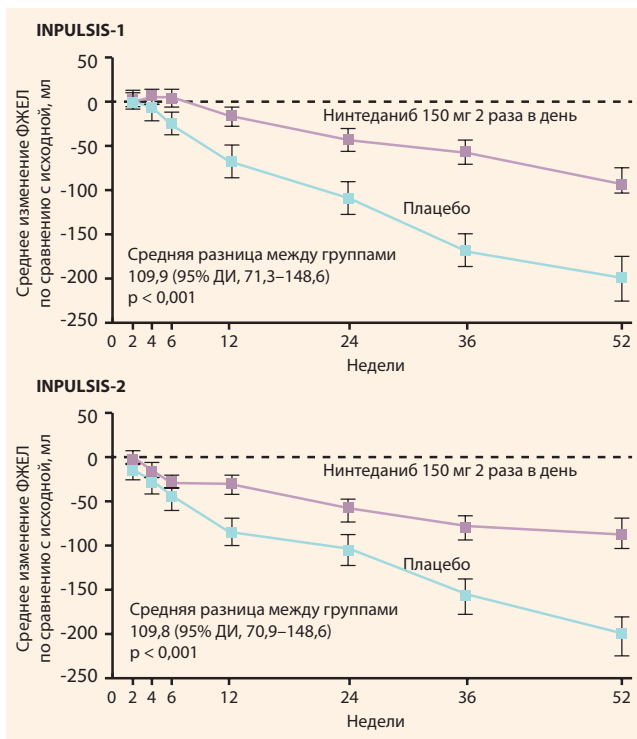
снижение риска обострений на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ: 0,34, 0,83, $p = 0,0047$), а также снижение общей смертности на 30% (ОР 0,70 [95% ДИ 0,46–1,08]; $p = 0,954$), смертности от респираторных причин на 38% (ОР 0,62 [95% ДИ 0,37–1,06]; $p = 0,0779$) и смертности на терапии на 42% (ОР 0,57 [95% ДИ 0,34–0,97]; $p = 0,0274$).

Данные по выживаемости на терапии, проанализированные в самом большом европейском регистре ИЛФ EMPIRE [39], показали, что лучшая выживаемость наблюдалась в группе пациентов, где произошла смена антифибротических препаратов, а также в группе пациентов, получавших нинтеданиб (рис. 4). Несмотря на то что достоверность изменений между данными группами не была продемонстрирована, таковая была показана при сравнении двух вышеуказанных групп с группой пирфенидона, и была наиболее выражена по сравнению с группой пациентов, не получавших антифибротическую терапию.

Ключевые точки патогенеза развития и прогрессирования легочного фиброза, независимо от причины его вызвавшей, во многом идентичны. В 2018 г. после завершения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы SENCISIS была подтверждена целесообразность назначения нинтеданиба при прогрессирующем поражении легких в рамках системной склеродермии (ССД-ИЗЛ) [38]. Первичная конечная точка была такой же, как в исследованиях INPULSIS. Лечение нинтеданибом достоверно задерживало развитие фиброза у

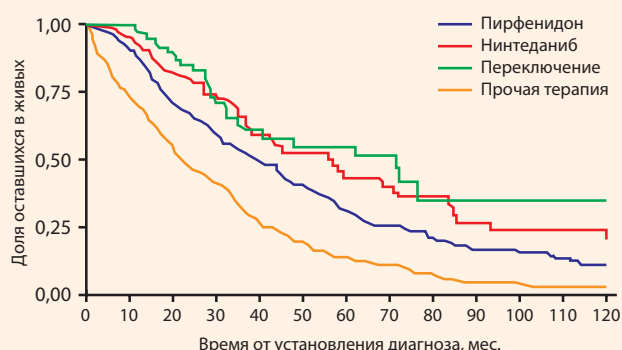
● **Рисунок 3.** Изменение ФЖЕЛ при лечении нинтеданибом или плацебо у больных идиопатическим легочным фиброзом в исследованиях INPULSIS

● **Figure 3.** Change in FVC in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated by nintedanib vs placebo in the INPULSIS trials



- **Рисунок 4.** Данные европейского мультицентрового регистра ИЛФ EMPIRE по долговременной выживаемости у пациентов с ИЛФ на фоне антифибротической терапии
- **Figure 4.** Long-term survival in patients from the European MultiPartner IPF registry (EMPIRE) with IPF treated by antifibrotic therapy

	Медиана выживаемости	1-летняя выживаемость (95% ДИ)	5-летняя выживаемость (95% ДИ)	10-летняя выживаемость (95% ДИ)
Пирфенидон	38,6	0,872 (0,831–0,904)	0,311 (0,251–0,372)	0,105 (0,060–0,163)
Нинтеданиб	56,3	0,912 (0,867–0,943)	0,430 (0,314–0,540)	0,197 (0,097–0,323)
Переключение	71,9	0,961 (0,884–0,987)	0,540 (0,382–0,674)	0,347 (0,171–0,530)
Другая терапия	21,4	0,688 (0,633–0,737)	0,138 (0,101–0,180)	0,020 (0,011–0,042)



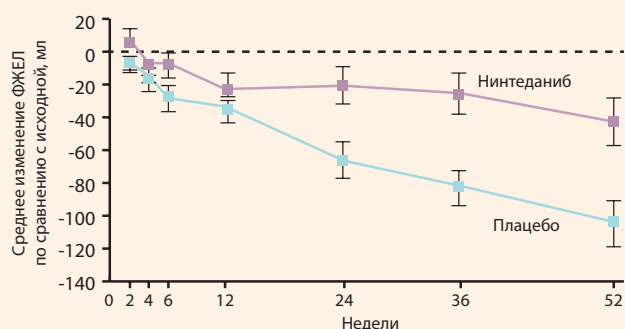
больных ССД, а разница ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ между двумя группами составила 41,0 мл в пользу нинтеданиба ($p = 0,04$; рис. 5). На основе результатов этого исследования нинтеданиб был одобрен для лечения ССД-ИЗЛ в США, а затем и в РФ.

Экспериментальные исследования на моделях фиброзирующих ИЗЛ, таких как ИЛФ, ССД-ИЗЛ, РА-ИЗЛ, гиперчувствительный пневмонит и силикоз, продемонстрировали, что нинтеданиб обладает антифибротической активностью независимо от триггера легочной патологии [40].

Результаты клинического 52-недельного двойного плацебо-контролируемого исследования INBUILD подтвердили эффективность терапии нинтеданибом при фиброзирующих ИЗЛ, не относящихся к ИЛФ [41]. Критериями включения были признаки интерстициального фиброза с вовлечением более 10% легочной паренхимы по данным МСКТ органов грудной клетки в сочетании с признаками прогрессирования заболевания за предыдущие 24 мес. (нарастание рентгенологических изменений, снижение ФЖЕЛ, усугубление респираторной симптоматики), несмотря на иммуносупрессивную терапию. Лечение получали пациенты с гиперсенситивным пневмонитом, иНСИП, неклассифицируемой ИП, поражениями легких, ассоциированными с различными системными заболеваниями соединительной ткани (в т. ч. ССД, РА), профессиональными заболеваниями и саркоидозом. У большей части пациентов (62,1%) имелись рентгенологические изменения, соответствующие паттерну ОИП. В группе нинтеданиба отмечено значительное снижение ежегодной скорости падения ФЖЕЛ – 80,8 мл/год против 187,8 мл/год в группе плацебо (различие между группами составило 107 мл/год, $p < 0,001$), относительное снижение 57%. В когорте пациентов с паттерном ОИП эта разница оказалась еще более значительной и достигла 128,2 мл/год ($p < 0,001$), относительное снижение 61% (рис. 6). Переносимость терапии исследуемым препаратом была удовлетворительной. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались диарея (66,9% пациентов) и изменение лабораторных показателей, характеризующих состояние печени.

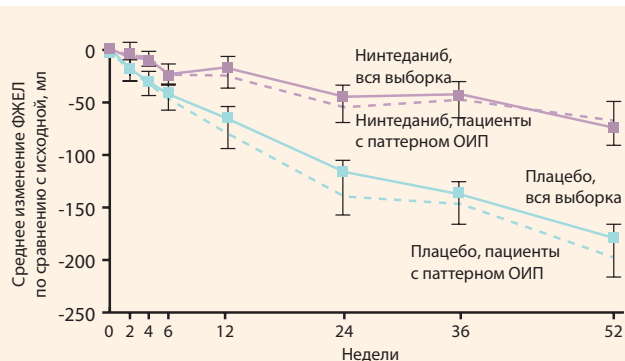
- **Рисунок 5.** Изменение ФЖЕЛ при лечении нинтеданибом или плацебо у больных ССД с поражением легких в исследовании SENCISIS

- **Figure 5.** Change in FVC in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary involvement treated by nintedanib vs placebo in the SENCISIS trial



- **Рисунок 6.** Изменение ФЖЕЛ при лечении нинтеданибом или плацебо у больных фиброзирующими ИЗЛ в исследовании INBUILD

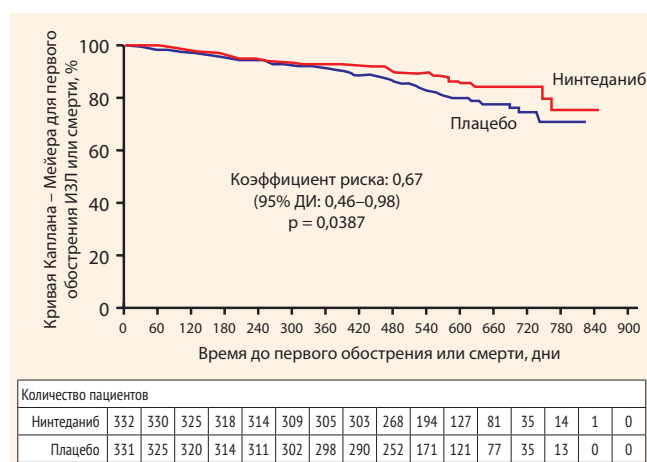
- **Figure 6.** Change in FVC in patients with fibrosing ILD treated by nintedanib vs placebo in the INBUILD trial



Также на конгрессе Европейского респираторного общества 2020 г. были представлены результаты INBUILD на момент финального закрытия базы данных¹. Было продемонстрировано достоверное снижение риска смерти и обострений в группе пациентов на терапии нинтеданибом (рис. 7).

● **Рисунок 7.** Риск обострения ИЗЛ или смерти на терапии нинтеданибом или плацебо у больных фиброзирующими ИЗЛ в исследовании INBUILD

● **Figure 7.** Risk of exacerbation of ILD or death in patients with fibrosing ILD treated by nintedanib vs placebo in the INBUILD trial



¹ Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Effects of nintedanib on progression of ILD in patients with fibrosing ILDs and a progressive phenotype: further analyses of the INBUILD trial. Poster OA4578 presented at ERS September 2020, virtual.

На основании полученных убедительных результатов 10 июля 2020 г. Министерство здравоохранения РФ одобрило расширение показаний для медицинского применения препарата нинтеданиб и включило в инструкцию новое показание: «другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У ряда пациентов с интерстициальными заболеваниями легких формируется прогredientное развитие легочного фиброза, которое известно как прогрессирующий фибротический фенотип. Наряду с ухудшением прогноза при фибротическом фенотипе, независимо от нозологии ИЗЛ, выявлены одинаковые механизмы развития и прогрессирования легочного фиброза, клинические особенности течения заболевания, лучевые паттерны при КТ-диагностике и эффективность применения препаратов, обладающих антифибротической активностью.

Однако фибротический фенотип не является однородным и прежде всего по скорости прогрессирования легочного фиброза, что определяет необходимость инициации дальнейших научных поисков с целью выявления подтипов с прогрессирующим легочным фиброзом среди больных ИЗЛ. Полученные результаты послужат основой для дальнейшей разработки таргетной терапии и персонализации медикаментозного лечения этих пациентов, что позволит повлиять на продолжительность их жизни и улучшить ее качество.

Поступила / Received 25.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 12.10.2020
Принята в печать / Accepted 12.10.2020

Список литературы / References

- Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F., Thannickal V.J., Antje P., Schlenker-Herceg R. et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2000085. doi: 10.1183/13993003.00085-2020.
- Cottin V., Wollin L., Fischer A., Quaresima M., Stowasser S., Harari S. Fibrosing interstitial lung disease: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180100. doi: 10.1183/16000617.0100-2018.
- Wong A.W., Ryerson C.J., Guler S.A. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res.* 2020;21(1):32. doi: 10.1186/s12931-020-1296-3.
- Harari S. Beyond idiopathic pulmonary fibrosis: the world of progressive-fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180110. doi: 10.1183/16000617.0110-2018.
- Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L., Nambiar A.M., Ogura T., Otaola M. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018.
- Olson A.M., Gifford A.H., Inase N., Fernández Pérez E.R., Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180077. doi: 10.1183/16000617.0077-2018.
- Kolb M., Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20(1):57. doi: 10.1186/s12931-019-1022-1.
- Elhai M., Meune C., Boubaya M., Avouac J., Hachulla E., Balbir-Gurman A. et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1897–1905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
- Solomon J.J., Chung J.H., Cosgrove G.P., Dornoruelle M.K., Fernandez-Perez E.R., Fischer A. et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir J.* 2016;47(2):588–596. doi: 10.1183/13993003.00357-2015.
- Fernandez-Perez E.R., Kong A.M., Raimundo K., Koelsch T.L., Kulkarni R., Cole A.L. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claim-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):460–469. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
- Park I.N., Jegal Y., Kim D.S., Do K.H., Yoo B., Shim T.S. et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;33(1):68–76. doi: 10.1183/09031936.00158507.
- Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012;18(7):1028–1040. doi: 10.1038/nm.2807.
- Huang E., Peng N., Xiao F., Hu D., Wang X., Lu L. The roles of immune cells in the pathogenesis of fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5203. doi: 10.3390/ijms21155203.
- Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал.* 2012;(3):8–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17761929>.
- Shurygina I.A., Shurygin M.G., Ayushinova N.I., Kanya O.V. Fibroblasts and their role in the development of connective tissue. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal.* 2012;(3):8–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17761929>.
- Hironaka T., Ueno T., Mae K., Yoshimura C., Morinaga T., Horii Y. et al. Drebrin is induced during myofibroblast differentiation and enhances the production of fibrosis-related genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;529(2):224–230. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.110.
- Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):526–537. doi: 10.1038/sj.jid.5700613.
- Hu B., Wu Z., Phan S.H. Smad3 mediates transforming growth factor-beta-induced alpha-smooth muscle actin expression. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29(3 Pt 1):397–404. doi: 10.1165/rcmb.2003-0063OC.

18. Mukherjee S., Kolb M.R.J., Duan F., Janssen L.J. Transforming growth factor- β evokes Ca^{2+} waves and enhances gene expression in human pulmonary fibroblasts. *Am J Cell Mol Biol.* 2012;46(6):757–764. doi: 10.1165/rcmb.2011-0223OC.
19. Merk W., Bueno M., Mora A.L., Lagares D. Senotherapeutics: Targeting senescence in idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;101:104–110. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.12.008.
20. Ley B., Liu S., Elicker B.M., Henry T.S., Vittinghoff E., Golden J.A. et al. Telomere length in patients with unclassifiable interstitial lung disease: a cohort study. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2000268. doi: 10.1183/13993003.00268-2020.
21. Maity S., Muhamed J., Sarikhani M., Kumar S., Ahamed F., Spurthi K.M. et al. Sirtuin 6 deficiency transcriptionally up-regulates TGF- β signaling and induces fibrosis in mice. *J Biol Chem.* 2020;295(2):415–434. doi: 10.1074/jbc.RA118.007212.
22. Juge P.A., Lee J.S., Ebstein E., Furukawa H., Dobrinskikh E., Gazal S. et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2209–2219. doi: 10.1056/NEJMoa1801562.
23. Ley B., Newton C.A., Aronold I., Elicker B.M., Henry T.S., Vittinghoff E. et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(8):639–647. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
24. Otoupalova E., Smith S., Cheng G., Thannickal V.J. Oxidative Stress in Pulmonary Fibrosis. *Compr Physiol.* 2020;10(2):509–547. doi: 10.1002/cphy.c190017.
25. Richeldi L., Varone F., Bergna M., de Andrade J., Falk J., Hallowell R. et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180074. doi: 10.1183/16000617.0074-2018.
26. Cassone G., Sebastiani M., Vacchi C., Cerri S., Salvarani C., Manfredi A. Pirfenidone for the treatment of interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: a new scenario is coming? *Respir Med Case Rep.* 2020;30:101051. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101051.
27. Collins B.F., Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190022. doi: 10.1183/16000617.0022-2019.
28. Wollin L., Distler J.H.W., Redente E.F., Riches D.W.H., Stowasser S., Schlenker-Herceg R. et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900161. doi: 10.1183/13993003.00161-2019.
29. Torrisi S.E., Kahn N., Wälscher J., Sarmand N., Polke M., Lars K. et al. Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):213. doi: 10.1186/s12890-019-0937-0.
30. Gulati S., Luckhardt T.L. Updated Evaluation of the Safety, Efficacy and Tolerability of Pirfenidone in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drug Healthc Patient Saf.* 2020;12:85–94. doi: 10.2147/DHPS.S224007.
31. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z., Costabel U., Glassberg M.K., Kardatzke D. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2011;377(9779):1760–1769. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
32. King T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., Fagan E.A., Claspole I., Glassberg M.K. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1402582.
33. Cassone G., Manfredi A., Vacchi C., Luppi F., Coppi F., Salvarani C., Sebastiani M. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med.* 2020;9(4):1082. doi: 10.3390/jcm9041082.
34. Wind S., Schmid U., Freiwald M., Marzin K., Lotz R., Ebner T. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nintedanib. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(9):1131–1147. doi: 10.1007/s40262-019-00766-0.
35. Wollin L., Ostermann A., Williams C. Nintedanib inhibits pro-fibrotic mediators from T cells with relevance to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2017;50(61):PA903. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA903.
36. Tandon K., Herrmann F.E., Ayaub E., Ackermann M., Parthasarathy P., Inman M.D. et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A2397. Available at: https://www.ats-journals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2397.
37. Mazzei M., Richeldi L., Collard H.R. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9(3):121–129. doi: 10.1177/1753465815579365.
38. Richeldi L., Cottin V., du Bois R.M., Selman M., Kimura T., Bailes Z. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med.* 2016;113:74–79. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.
39. Vasakova M., Sterclova M., Mogulkoc N., Lawandowska K., Müller V., Hajkova M. et al. Long-term overall survival and progression-free survival in idiopathic pulmonary fibrosis treated by pirfenidone or nintedanib or their switch. Real world data from the EMPIRE registry. *Eur Respir J.* 2019;54(Suppl. 63):PA4720. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4720.
40. Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Новиков П.И., Янакаева А.Ш., Моисеев С.В. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(1):61–66. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.
41. Broyko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I., Novikov P.I., Yanakayeva A.Sh., Moiseyev S.V. A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. *Klinicheskaya farma kologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(1):61–66. (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.
42. Wells A.U., Flaherty K.R., Brown K.K., Inoue Y., Devaraj A., Richeldi L. et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453–460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9.

Информация об авторах:

Кузубова Наталья Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: kuzubova@mail.ru

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Скляр Дарья Борисовна, к.м.н., врач-пульмонолог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»; 191180, Россия, Санкт-Петербург, Лазаретный переулок, д. 4; e-mail: darya_sklyarova@mail.ru

Information about the authors:

Natalia A. Kuzubova, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Daria B. Sklyarova, Cand. of Sci. (Med.), Pulmonologist, St Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Vvedenskaya City Clinical Hospital"; 4, Lazaretny Lane, St Petersburg, 191180, Russia; e-mail: darya_sklyarova@mail.ru

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – место в терапии респираторных заболеваний (обзор литературы)

С.Ю. Чикина, ORCID: 0000-0002-5536-9388, e-mail: svch@list.ru

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

Резюме

Данная статья представляет собой обзор опубликованных исследований по клиническому применению тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА) в терапии острых и хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Выполнен поиск литературы в базах данных Medline и eLibrary. Особое место, которое препарат занимает в клинической практике, обусловлено специфическими свойствами его компонентов – муколитика N-ацетилцистеина (НАС) и антибиотика тиамфеникола. Помимо обычных муколитических эффектов НАС обладает антиоксидантными свойствами, что расширяет спектр его клинической эффективности. Антибиотик тиамфеникол обладает антимикробной активностью в отношении стафилококков, стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов. ТГА может использоваться парентерально и ингаляционно. Ингаляционный путь введения лекарственных средств является предпочтительным при лечении острых и хронических бронхолегочных заболеваний, поскольку позволяет создать более высокую концентрацию препарата в дыхательных путях, связан со значительно меньшим системным воздействием и реже сопровождается развитием побочных эффектов. В обзоре рассматриваются результаты применения ТГА при лечении как острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей (риносинусит, отит, фарингит, тонзиллит), так и бронхолегочных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы). Показано, что препарат является достаточно эффективным у большинства больных и его эффективность иногда превосходит таковую для стандартных пероральных антибиотиков. ТГА также позволяет эффективно бороться с биопленками, которые обладают высокой антибактериальной резистентностью.

Таким образом, опубликованные данные позволяют говорить о высокой антибактериальной эффективности ТГА при острых и хронических инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, включая случаи с формированием биопленок.

Ключевые слова: тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, ингаляции, биопленки, хроническая обструктивная болезнь легких, риносинусит

Для цитирования: Чикина С.Ю. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – место в терапии респираторных заболеваний (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(17):109–112. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-109-112.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A role of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for therapy of respiratory diseases (a review)

Svetlana Yu. Chikina, ORCID: 0000-0002-5536-9388, e-mail: svch@list.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

This article is a review of published studies on the clinical application of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA) in the treatment of acute and chronic upper and lower respiratory tract diseases. Search for literature in Medline and eLibrary databases was performed. The special place that the drug holds in clinical practice, due to the specific properties of its components - mucolytic N-acetylcysteine (NAC) and antibiotic thiamphenicol. In addition to the usual mucolytic effects, NAC has antioxidant properties, which extends the range of its clinical effectiveness. The antibiotic thiamphenicol has antimicrobial activity against staphylococci, streptococci and gram-negative microorganisms. TGA can be administered by parenteral and inhalation routes. Inhalation route of drug injection is preferable in the treatment of acute and chronic bronchopulmonary diseases, because it allows to create a higher concentration of the drug in the respiratory tract, is associated with much less systemic effects and less often accompanied by the development of side effects. The results of TGA application in the treatment of both acute and chronic upper respiratory diseases (rhinosinusitis, otitis, pharyngotonsillitis) and bronchopulmonary diseases (chronic obstructive pulmonary disease, bronchoectasis) are considered in this review. It has been shown that the drug is quite effective in most patients and its effectiveness sometimes exceeds that of standard oral antibiotics. TGA also allows you to effectively combat biofilms, which have high antibacterial resistance.

Thus, the published data allow us to speak about the high antibacterial effectiveness of TGA in acute and chronic infectious diseases of the upper and lower respiratory tract, including cases with the formation of biofilms.

Key words: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, inhalation, biofilms, chronic obstructive pulmonary disease, rhinosinusitis

For citation: Chikina S.Yu. A role of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for therapy of respiratory diseases (a review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):109–112. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-109-112.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ингаляционный путь введения лекарственных средств является предпочтительным при лечении острых и хронических бронхолегочных заболеваний, поскольку позволяет создать более высокую концентрацию препарата в дыхательных путях, связан со значительно меньшим системным воздействием и реже сопровождается развитием побочных эффектов по сравнению с пероральным и парентеральным путями введения [1, 2]. Кроме ингаляционных кортикостероидов, антихолинергических препаратов и бета-2-агонистов, в пульмонологии широко распространены ингаляционные антибиотики, в первую очередь при лечении бронхоэктазов [3, 4]. В терапии острых и обострений хронических бронхолегочных заболеваний также широко используются ингаляционные муколитики амброксол и N-ацетилцистеин (НАС). Отличительной особенностью НАС является возможность использования фиксированной комбинации препарата с антибиотиком тиамфениколом (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА), рег. №: П N012977/01 от 10.06.2008).

Целью данного обзора литературы является обсуждение возможностей использования ТГА в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен поиск литературы в базах данных Medline и eLibrary по 2 сентября 2020 г. по ключевым словам «тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат», «thiampenicol glycinate acetylcysteinate». Для написания обзора отбирали полнотекстовые статьи на русском или английском языке, содержащие результаты клинических либо экспериментальных исследований с участием больных с острыми или хроническими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Повторный поиск осуществлялся по ссылкам, представленным в первоначально отобранных статьях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические эффекты ТГА обусловлены специфическими свойствами его компонентов.

НАС. Помимо обычных муколитических эффектов при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей НАС обладает рядом других свойств, не типичных для большинства муколитиков. Так, благодаря антиоксидантным свойствам он может применяться при длительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с частыми обострениями [5, 6], для профилактики контраст-индуцированной нефропатии [7]. В разных странах мира неоднократно предпринимались попытки применять НАС в лечении идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [8, 9].

Суммарный анализ результатов 21 клинического исследования с участием в общей сложности 1354 больных ИЛФ показал, что препарат, как пероральный, так и ингаляционный, достоверно замедлял скорость снижения

форсированной жизненной емкости легких и диффузионной способности легких и улучшал переносимость физической нагрузки больными в тесте с 6-минутной ходьбой [10]. В недавно опубликованном систематическом обзоре B.J. Tarrant et al. показали, что ингаляционный НАС может улучшить оксигенацию в послеоперационном периоде у больных, перенесших хирургические вмешательства на грудной или брюшной полости, хотя для больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, эти эффекты не доказаны [11].

Нельзя не отметить, что антиоксидантные свойства НАС позволяют применять его в борьбе с биопленками, которые могут формироваться в дыхательных путях больных муковисцидозом и немукковисцидозными бронхоэктазами, ХОБЛ и другими вариантами хронического бронхита. Биопленки представляют собой гетерогенные скопления колоний микроорганизмов на гладких поверхностях, покрытые капсулой из полисахаридов, белка и ДНК. С формированием биопленок связано 80% антибиотикорезистентных госпитальных инфекций *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и др. [12, 13]. В исследованиях *in vitro* НАС уменьшал адгезию микроорганизмов к поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей и в сочетании с антибиотиком более эффективно подавлял образование биопленок, чем тот же антибиотик без добавления НАС [14, 15].

ТГА. Второй компонент ТГА, тиамфеникол, относится к группе амфениколов и обладает антимикробной активностью в отношении стафилококков, стрептококков (включая *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*), *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* и ряда грамотрицательных микроорганизмов. Активность тиамфеникола *in vitro* против *Haemophilus influenzae* и *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* превышает активность амоксициллина и эритромицина [16]. Тиамфеникол также воздействует на бактериальные штаммы, продуцирующие бета-лактамазы и устойчивые к действию бета-лактамов антибиотиков [16], и на *Chlamydia pneumoniae*, для которой свойственна длительная персистенция в эпителии дыхательных путей с нередкими случаями неэффективности повторных курсов антибактериальной терапии [17, 18].

Клиническое применение ТГА. ТГА расширяет терапевтические возможности при ведении больных с острыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и с инфекционными обострениями хронических респираторных заболеваний.

При ХОБЛ инфекция является наиболее частой причиной развития обострения, поэтому антибиотики – важный компонент терапии этого состояния [5, 19]. В то же время обострения нередко сопровождаются ухудшением мукоцилиарного клиренса, повышением вязкости мокроты и затруднением ее откашливания [5, 20], что создает необходимость добавления муколитиков к терапии [21]. Таким образом, ТГА в этой ситуации позволяет решить обе проблемы одновременно, причем с минимизацией риска системных побочных эффектов. ТГА может применяться парентерально или ингаляционно.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепо-м исследовании с участием 180 больных острым бронхитом, трахеобронхитом или с обострением хронического бронхита изучали эффективность ингаляционного ТГА. Препарат назначался в дозе 500 мг/сут, разделенной на 2 приема, в течение 8 дней [22]. При балльной оценке респираторных симптомов частота и выраженность кашля и трудности в откашливании мокроты достоверно уменьшились у 82% больных по сравнению с 65% в контрольной группе уже через 6 дней лечения ($p < 0,001$). Врачи дали наивысшую оценку эффективности лечения в 37% случаев. Отмечена хорошая переносимость ингаляций.

В российском открытом проспективном исследовании С.И. Овчаренко и В.А. Капустиной ТГА назначался 25 больным с обострением бронхоэктазов или бронхитического фенотипа ХОБЛ, среди которых были больные со стойкой антибактериальной резистентностью респираторных возбудителей к большинству антибиотиков. ТГА назначался ингаляционно по 250 мг 2 р/сут в течение 6 дней. Помимо достоверного улучшения клинических симптомов, оцененных в баллах (вязкость, гнойный характер и объем мокроты, трудности откашливания, выраженность кашля и одышки), по завершении курса лечения в 14 случаях по результатам бактериологического исследования мокроты достигнута элиминация *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, а у двух больных – элиминация *Pseudomonas aeruginosa*. Побочные эффекты лечения отсутствовали [23].

Не менее важное значение борьба с инфекцией имеет и при хронических рецидивирующих заболеваниях верхних дыхательных путей.

В крупном исследовании с участием 398 больных в возрасте от 18 до 75 лет с рецидивирующими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей (рино-синусит, фаринготонзиллит, острый средний отит) авторы сравнивали эффективность ингаляционного ТГА и традиционных пероральных антибиотиков [24]. ТГА, как и в предыдущем исследовании, назначался в суточной дозе 500 мг (по ½ флакона 2 р/сут) в течение 10 дней. В группах сравнения больные лечились пероральными амоксициллином/клавуланатом, цефиксимом, цефаклором, кларитромицином, левофлоксацином, моксифлоксацином или телитромицином по стандартным схемам. Среди возбудителей инфекций были выделены *Streptococcus pyogenes* (до 75% больных с фаринготонзиллитом), *S. pneumoniae* (до 50% больных с отитом), *H. influenzae* (до 35% больных с риносинуситом) и *Moraxella catarrhalis* (до 20%

больных с риносинуситом). В результате лечения ТГА симптомы заболевания исчезли у 88% больных с фаринготонзиллитом, у 91,7% больных с отитом и у 87% больных с риносинуситом. Терапия пероральными антибиотиками привела к исчезновению симптомов у значительно меньшего процента больных, хотя разница не достигла статистической значимости.

В 2006 г. А. Macchi et al. опубликовали результаты комбинированного (внутримышечного и ингаляционного) использования ТГА у 102 больных с обострениями хронических заболеваний верхних дыхательных путей (рино-синусит ($n = 65$), фаринготонзиллит ($n = 27$), аденоидит ($n = 10$)). В первый день ТГА вводился внутримышечно в дозе 5 мл 2 р/сут, затем со 2-го по 10-й день лечения – ингаляционно 2 р/сут. После завершения лечения пациентов наблюдали в течение 180 дней. Полное исчезновение симптомов к концу лечения наблюдалось у 84,6%, 88,9% и 100% больных соответственно. Лечение признано неэффективным у 7,7% больных риносинуситом и 11,1% больных фаринготонзиллитом [25].

Доказательства эффективности ТГА представлены в систематическом обзоре опубликованных исследований, посвященных эффективности антимикробной терапии инфекций верхних дыхательных путей и уха с образованием биопленок, выполненном А. Smith et al. Авторы подтвердили эффективность ТГА при лечении хронического риносинусита как в клиническом аспекте, так и при воздействии на биопленки [26].

ВЫВОДЫ

Таким образом, опубликованные данные позволяют говорить о хороших антибактериальных качествах ТГА как при острых, так и при хронических инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, включая случаи с формированием бактериальных биопленок, резистентных к традиционной антибактериальной терапии. Ингаляционный способ введения позволяет доставить лекарственное средство непосредственно в целевую анатомическую область и создать там высокую концентрацию препарата, избегая влияния на желудочно-кишечный тракт. Присутствие НАС облегчает контакт антибиотика с бактериальными колониями в биопленках.



Поступила / Received 15.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2020

Принята в печать / Accepted 11.09.2020

Список литературы / References

1. Barnes PJ. Glucocorticoids. In: Bergmann K.-C., Ring J. (eds.). *History of Allergy. Chem Immunol Allergy*. Basel: Karger; 2014. Vol. 100, pp. 311–316. doi: 10.1159/000359984.
2. Maselli DJ., Keyt H., Restrepo M.I. Inhaled Antibiotic Therapy in Chronic Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1062. doi: 10.3390/ijms18051062.
3. Tay G.T., Reid D.W., Bell S.C. Inhaled antibiotics in Cystic Fibrosis (CF) and non-CF bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(2):267–286. doi: 10.1055/s-0035-1547346.
4. Чикина С.Ю., Авдеев С.Н. Современные подходы к консервативной терапии взрослых пациентов с бронхоэктазами. *Пульмонология*. 2019;29(1):71–86. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-71-86.
5. Chikina S.Yu., Avdeev S.N. Current approaches to pharmacological treatment of adult patients with bronchiectasis. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(1):71–86. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-71-86.
5. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease*

- (2020 Report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
6. Poole Ph., Chong J., Cates Ch.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;29(7):CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
 7. Liu R., Nair D., Ix J., Moore D.H., Bent S. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2005;20(2):193–200. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.30323.x.
 8. Tomioka H., Kuwata Y., Imanaka K., Hashimoto K., Ohnishi H., Tada K. et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2005;10(4):449–455. doi: 10.1111/j.1440-1843.2005.00725.x.
 9. Homma S., Azuma A., Taniguchi H., Ogura T., Mochiduki Y., Sugiyama Y. et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2012;17(3):467–477. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02132.x.
 10. Fen F., Zhang J., Wang Z., Wu Q., Zhou X. Efficacy and safety of N-acetylcysteine therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: An updated systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;18(1):802–816. doi: 10.3892/etm.2019.7579.
 11. Tarrant B.J., Maitre C.L., Romero L., Steward R., Button B.M., Thompson B.R., Holland A.E. Mucoactive agents for adults with acute lung conditions: A systematic review. *Heart Lung.* 2019;48(2):141–147. doi: 10.1016/j.hrtlung.2018.09.010.
 12. Kumar A., Alam A., Rani M., Ehtesham N.Z., Hasnain S.E. Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. *Int J Med Microbiol.* 2017;307(8):481–489. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.09.016.
 13. Del Pozo J.L. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(1):51–65. doi: 10.1080/14787210.2018.1417036.
 14. Blasi F., Page C., Rossolini G.M., Palleschi L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016;117:190–197. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
 15. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010;10:140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.
 16. Albin E., Belluco G., Berton M., Schioppacassi G., Ungheri D. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung.* 1999;49(6):533–537. doi: 10.1055/s-0031-1300456.
 17. Lombardi A., Drago L., De Vecchi E., Mombelli B., Gismondo M.R. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against *Chlamydia pneumoniae*. *Arzneimittelforschung.* 2001;51(3):264–267. doi: 10.1055/s-0031-1300034.
 18. Cunha B.A. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(Suppl 3):12–24. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01393.x.
 19. Ko F.W., Chan K.P., Hui D.S., Goddard J.R., Shaw J.G., Reid D.W., Yang I.A. Acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016;21(7):1152–1165. doi: 10.1111/resp.12780.
 20. Bhowmik A., Chahal K., Austin G., Chakravorty I. Improving mucociliary clearance in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2009;103(4):496–502. doi: 10.1016/j.rmed.2008.10.014.
 21. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Hanania N.A., Matera M.G. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD.* 2017;14(5):552–563. doi: 10.1080/15412555.2017.1347918.
 22. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J Chemother.* 2002;14(3): 279–284. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
 23. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Эффективность и безопасность небулизированного тиамфеникола глицината ацетилцистеината в лечении хронических заболеваний органов дыхания. *Практическая медицина.* 2013;5:102–105. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/effektivnost-i-bezopasnost-nebulizirovaannogo-tiamfenikola-glicinata-acetilcisteinata-v-lechenii-xronicheskix-zabolevanij-organov-dyxaniya>.
Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Efficacy and safety of nebulised thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for treatment of chronic respiratory disease. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2013;(5):102–105. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/effektivnost-i-bezopasnost-nebulizirovaannogo-tiamfenikola-glicinata-acetilcisteinata-v-lechenii-xronicheskix-zabolevanij-organov-dyxaniya>.
 24. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20(3):607–617. doi: 10.1177/039463200702000319.
 25. Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C., Fadda G. Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J Chemother.* 2006;18(5):507–513. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
 26. Smith A., Buchinsky F.J., Post J.C. Eradicating chronic ear, nose, and throat infections: a systematically conducted literature review of advances in biofilm treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(3):338–347. doi: 10.1177/0194599810391620.

Информация об авторе:

Чикина Светлана Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 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: svch@list.ru

Information about the author:

Svetlana Yu. Chikina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svch@list.ru

Фитопрепараты: современные возможности использования в терапии респираторных инфекций

Н.Б. Лазарева✉, ORCID: 0000-0001-6528-1585, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

К.И. Карноух, ORCID: 0000-0003-2660-7583, e-mail: comefti@yandex.ru

Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В статье рассматриваются причины и механизмы кашля, а также возможности его терапии с помощью препаратов растительного происхождения, т. к. фитотерапия занимает особую нишу в лечении острых респираторных инфекций. Биологически активные вещества растений более естественно включаются в обменные процессы, лечение растительными лекарственными препаратами отличается лучшей переносимостью, меньшей частотой 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). Представлены данные исследований, свидетельствующие о многоцелевом воздействии фитопрепаратов на все звенья патогенеза кашля: облегчение откашливания мокроты, улучшение дренажной функции бронхов, а также противовоспалительный эффект, что является неотъемлемой частью лечения. В статье обсуждаются фармакологические свойства лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующих веществ комбинации экстрактов лекарственных растений: тимьяна, плюща и первоцвета. Тимьян оказывает отхаркивающее, антисептическое и противовоспалительное лекарственное действие. Подобными свойствами характеризуется и экстракт листьев плюща, оказывающий также и бронхолитическое действие. Экстракт корня первоцвета обладает отхаркивающими, секретолитическими и смягчающими кашель свойствами. Важно отметить, что применение комбинации экстрактов обеспечивает синергетический клинический эффект. Приведен обзор ключевых клинических исследований, подтверждающих эффективность применения комбинаций экстрактов тимьяна, плюща и первоцвета (оригинальный лекарственный растительный препарат Бронхипрет, разрешенный к медицинскому применению в РФ в двух лекарственных формах: сироп и таблетки, покрытые пленочной оболочкой) у взрослых и детей в отношении кашля и других симптомов острых респираторных инфекций. Отмечена совместимость фитопрепаратов с другими лекарственными средствами для лечения респираторной патологии.

Ключевые слова: кашель, острые респираторные инфекции, дыхательные пути, фитопрепараты, отхаркивающие

Для цитирования: Лазарева Н.Б., Карноух К.И. Фитопрепараты: современные возможности использования в терапии респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2020;(17):114–122. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-114-122.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Herbal medicines: current use in the treatment of respiratory infections

Natalia B. Lazareva✉, ORCID: 0000-0001-6528-1585, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Konstantin I. Karnoukh, ORCID: 0000-0003-2660-7583, e-mail: comefti@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article investigates the causes and mechanisms of coughing and the treatment choice. Phytotherapy has a special role in the treatment of acute respiratory infections. Biologically active substances of plants integrate into metabolic processes more naturally, treatment with herbal medicines is distinguished by better tolerance, lower frequency of side effects and complications. High biological activity and a wide therapeutic index (the relationship between toxic and therapeutic dosing) can also be designated as advantages of medicinal plants. The article presents research data showing the miscellaneous effects of herbal medicines on the pathogenesis of cough: sputum production, improving the drainage function of the bronchi, as well as antimicrobial effect. The article discusses the pharmacological properties of drugs containing combinations of herbal extracts as active ingredients: thyme, ivy and primrose. Thyme has anti-inflammatory, antiviral and antibacterial effects due to blocking the growth of various strains of bacteria and fungi. Ivy leaf extract is characterized by similar properties. Primrose root extract has expectorant, secretolytic, anti-inflammatory and antiviral properties. It is important to note that the use of a combination of extracts provides a more significant clinical effect compared to the sum of the effects of the individual ingredients. A review of key clinical studies confirming the effectiveness of the use of combinations of thyme, ivy and primrose extracts (approved for medical use in the Russian Federation in the form of drugs Bronchipret and Bronchipret TP) in adults and children for cough and other symptoms of acute respiratory infections treatment. The compatibility of herbal medicines with other drugs for the treatment of respiratory pathology has been noted.

Keywords: cough, acute respiratory infections, respiratory airways, herbal medicines, expectorants remedies

For citation: Lazareva N.B., Karnoukh K.I. Herbal medicines: current use in the treatment of respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):114–122. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-114-122.

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

ВВЕДЕНИЕ

Самым частым симптомом при бронхолегочной патологии является кашель. Он выступает защитным механизмом, цель которого — выведение из дыхательных путей чужеродных частиц, микроорганизмов или патологического бронхиального секрета, очищение и восстановление проходимости дыхательных путей. Он может быть сухим или сопровождаться отделением мокроты.

Кашель возникает при раздражении рецепторов блуждающего нерва в рефлексогенных зонах, расположенных на задней поверхности надгортанника, в гортани, в области голосовых связок и подсвязочного пространства, в бифуркации трахеи и местах ответвления основных бронхов, на плевре. Существенно, что функция мерцательного эпителия нарушается при ряде вирусных инфекций; хронических воспалительных процессах; воздействии различных токсических веществ, которые обычно являются причиной хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких. Однако защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты (вязкость, эластичность, адгезивность). Мокрота может быть жидкой, и тогда она легко смещается по бронхиальному дереву, достигает кашлевых рецепторов, вызывает кашель — и легко откашливается [1].

При развитии инфекционно-воспалительного процесса дыхательной системы происходит изменение характера кашля в виде увеличения его частоты, интенсивности и продолжительности, а также нарушения способности к откашливанию мокроты. В начале острой респираторной инфекции обычно отмечается сухой или малопродуктивный влажный кашель со скудным количеством мокроты. При воспалении слизистой оболочки дыхательных путей вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса кашель становится защитной реакцией, направленной на улучшение дренажной функции бронхов. Неэффективность кашля может быть обусловлена значительной вязкостью мокроты, недостаточно выраженным кашлевым рефлексом, недостаточно глубоким дыханием, нарушением бронхиальной проходимости. При острых респираторных заболеваниях развивается секреторная гиперреактивность, сопровождающаяся повышенным образованием

густого вязкого секрета, а нарушения мукоцилиарного клиренса приводят к ухудшению экспекторации секрета и способствуют чрезмерному его скоплению в дыхательных путях. Вязкая мокрота плохо смещается из дистальных отделов воздухоносных путей, она может фиксироваться на слизистой бронхов, и требуются значительные усилия или многократный кашель для ее отделения [2].

Характеристика кашля также может помочь установить причину его возникновения, для чего важно установить его продолжительность. По длительности существования выделяют острый кашель (до 3 нед.), затяжной (подострый) (от 3 до 8 нед.) и хронический (более 8 нед.) (табл. 1).

Подобное деление в значительной степени условно. Так, развившийся при респираторной инфекции кашель (первоначально определяемый как острый) в ряде случаев продолжается значительно дольше 2–3 нед. в связи с тем, что вирусная инфекция может вызывать генерализованное воспаление слизистой оболочки бронхов, проявляющееся выраженной гиперреактивностью и гиперпродукцией бронхиальной слизи. Постинфекционный кашель может продолжать беспокоить больного в течение длительного времени [4].

При отсутствии корректного своевременного лечения кашля прогрессирование воспалительного процесса, десквамация реснитчатого эпителия могут способствовать присоединению бактериальной флоры и развитию осложнений. В качестве симптоматического лечения используются препараты, влияющие на частоту, интенсивность и характер кашля [5]. В подавляющем большинстве бронхолегочных заболеваний требуется улучшение «дренажной» функции бронхиальных путей, в т. ч. и с помощью фармакологических средств. В зависимости от фармакодинамики среди них выделяют муколитические, противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства.

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.

● **Таблица 1.** Основные причины острого и хронического кашля [3]

● **Table 1.** Primary causes of acute and chronic cough [3]

Острый кашель (до 3 нед.)	Хронический кашель (8 нед. и более)	Затяжной (подострый) кашель (более 3 нед.)
Сухой (непродуктивный)		Постинфекционный кашель (до 8 нед.), кашель как единственный или превалирующий симптом тяжелого соматического заболевания
ОРВИ, риниты и синуситы (аллергические и неаллергические), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), сердечная астма, сухой плеврит, наружный отит, перикардит, пневмоторакс, аспирация инородного тела, коклюш	Бронхиальная астма (кашлевой вариант), хронические воспаления носоглотки, интерстициальные болезни легких, прием ингибиторов АПФ, объемные процессы в средостении, невротический (психогенный)	
Продуктивный (влажный)		
Острый бронхит, пневмония	Хронический бронхит, бронхоэктазии, бронхиальная астма (классический вариант), рак бронхов, муковисцидоз, застойная левожелудочковая недостаточность	

Отхаркивающие лекарственные средства показаны, если кашель не сопровождается наличием густой, вязкой мокроты, но отделение ее затруднено. Отхаркивающие лекарственные средства в подавляющем большинстве случаев представлены препаратами растительного происхождения рефлекторного и резорбтивного действия. Отхаркивающие препараты рефлекторного действия – это препараты, содержащие алкалоиды или сапонины (настой трав термопсиса, корня ипекакуаны, отвар корня истода, настой корня алтея и др.). При приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что рефлекторно возбуждает в продолговатом мозге центр блуждающего нерва. Это увеличивает секрецию слизистых желез бронхов, разжижает бронхиальный секрет, увеличивает перистальтическое сокращение бронхиальной мускулатуры. Препараты резорбтивного действия (йодиды, настой травы тимьяна, плодов аниса, эвкалиптовое масло и т. д.) всасываются в желудочно-кишечном тракте, затем выделяются слизистой оболочкой бронхов, разжижая при этом бронхиальный секрет и увеличивая его количество. В клинической практике часто используются отхаркивающие средства растительного происхождения, имеющие в своем составе алкалоиды или сапонины, которые стимулируют секрецию бронхиальных желез и продвижение мокроты из нижних отделов респираторного тракта, а также оказывают бактерицидный эффект [6]. Эфирные масла как компонент фитопрепарата обеспечивают муколитическое, противовоспалительное, а также бронхоспазмолитическое действие. Антиоксидантная активность в растительных средствах обеспечивается флавоноидами. К тому же используются синтетические и комбинированные, а также – значительно реже – отхаркивающие препараты резорбтивного действия: гидрокарбонат натрия и йодиды, которые, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, выделяются слизистой оболочкой бронхов, разжижая при этом секрет и увеличивая его количество. Использование отхаркивающих препаратов рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях при наличии сухого малопродуктивного кашля. Однако эти препараты не рекомендуется сочетать с антигистаминными и седативными средствами, а также с осторожностью применять у пациентов с аллергическими болезнями.

Показаниями для назначения отхаркивающих лекарственных препаратов являются острые и хронические воспалительные заболевания органов дыхания, в случае если кашель сопровождается наличием густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты. Таким образом, перечень лекарств, применяемых для лечения кашля у пациента, довольно велик. Правильный выбор и рациональное применение лекарственного средства в зависимости от причины и клинических проявлений кашля могут существенно повысить эффективность основного лечения [7].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Использование растительных лекарственных средств для лечения и профилактики различных заболеваний

(фитотерапия) имеет давнюю традицию во всем мире. В последние годы популярность фитотерапии, несмотря на большие успехи в создании синтетических лекарств, возрастает [8]. Интерес к природным целительным веществам и препаратам, создаваемым на их основе, увеличивается благодаря как уникальным свойствам фитопрепаратов, так и стремительно развивающимся технологиям исследований в биологии, медицине и производстве лекарственных препаратов [9]. Однако, несмотря на широкую распространенность растительных препаратов, многие из них не обладают достаточной доказательной базой в отношении эффективности и безопасности. Тем не менее стандартизованные фитопрепараты, созданные при помощи современных технологий, имеют необходимый уровень безопасности, а возможность их длительного применения без побочных явлений с сохранением терапевтической эффективности делает фитотерапию незаменимой при лечении различных заболеваний [10].

Благодаря тому, что биологически активные вещества растений более естественно включаются в обменные процессы, лечение растительными лекарственными препаратами отличается лучшей переносимостью, меньшей частотой 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 [11, 12] 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 синтетических препаратов.

История фитотерапии насчитывает не одну тысячу лет, имеются данные об использовании целебных свойств растений древнейшими народами мира, но в XXI в. это направление получило новый импульс к развитию и стало очень популярным среди врачей и пациентов. В этой связи особую актуальность приобретает вопрос качества растительных препаратов. Еще во времена Галена возникло стремление к удалению из растений балластных веществ, не оказывающих терапевтического действия. Дальнейшее развитие научных знаний привело к выделению из растений чистых действующих веществ, обладающих выраженным эффектом и поддающихся более точной дозировке [13]. 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). 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.

Существует большое количество средств растительного происхождения, оказывающих противокашлевое и отхаркивающее действие [14]. Отличительной чертой растительных средств является более мягкое действие, особенно при длительном кашле. При приеме фитопрепаратов побочные эффекты, случаи непереносимости, проявления лекарственной болезни наблюдаются сравнительно редко [15]. Так, побочные реакции от применения фитопрепаратов встречаются в пять раз реже, чем при использовании других лекарственных средств. Фитопрепараты обладают сравнительно низкой токсичностью. Благодаря этим качествам натуральные препараты относительно безопасны. Вместе с тем фитопрепараты высокоэффективны, т. к. обладают высокой биологической активностью. Также фитопрепараты обладают хорошей совместимостью с синтетическими препаратами, позволяя при их разумном сочетании существенно повышать терапевтический эффект лечения. Благодаря особенностям своего действия фитопрепараты используются для лечения детей младшего возраста, женщин в период беременности и грудного вскармливания. Эти же качества фитопрепаратов делают возможным их продолжительное применение, особенно при лечении хронических заболеваний [16].

Фитопрепараты наиболее результативны при острых инфекционных заболеваниях респираторного тракта, когда нет необратимых изменений реснитчатого эпителия и бокаловидных клеток. Средства на растительной основе с отхаркивающим эффектом могут быть многокомпонентными (с экстрактом корня солодки голой, корневища имбиря, плодов аниса обыкновенного, листьев подорожника, алтея лекарственного и т. д.) и поликомпонентными (та же составляющая с включением других ингредиентов, обладающих противовоспалительным, спазмолитическим, болеутоляющим или антиоксидантным действием) [17].

Лекарственные растительные препараты Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП («Бионорика СЕ», Германия) обладают отхаркивающим, противовоспалительным, секретолитическим и бронхолитическим действием, способствуют снижению вязкости мокроты и увеличению ее эвакуации. Бронхипрет разрешен к медицинскому применению в качестве отхаркивающего средства при лечении острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и образованием мокроты (трахеит, трахеобронхит, бронхит). Бронхипрет® представлен в лекарственной форме сиропа, содержащей в качестве действующих веществ комбинацию жидких экстрактов травы тимьяна (*Thymus vulgaris*) и листьев плюща (*Hedera helix*). Бронхипрет® ТП представлен в лекарственной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих в качестве активных веществ сухие экстракты корня первоцвета (*Primula veris*) и травы тимьяна (*Thymus vulgaris*).

Фармакологические свойства биологически активных веществ тимьяна ползучего используются в традиционной медицине по всему миру при широком спектре заболеваний, поэтому фармакологами исследовались возможности применения препаратов на самых разных моделях. Большинство экспериментов были проведены с суммарными извлечениями (экстрактами). Тимьян ползучий, или чабрец, содержит до 2,5% эфирного масла, тимол и карвакрол — до 64%; кроме того, в растении содержатся флавоноиды [18]. Тимьян обладает отхаркивающим и возбуждающим секрецию слизи в бронхах действием [19]. Эфирное масло тимьяна и тимол обладают и антисептическим действием. Антибактериальный эффект тимола в 25 раз выше по сравнению с фенолом, однако тимол несравнимо менее токсичен [20–22].

В исследовании 2018 г. J. Seibel et al. изучено влияние фиксированной комбинации экстрактов тимьяна и первоцвета (Бронхипрет® ТП) в отношении противовоспалительной и антисекреторной активности. Показано, что фиксированная комбинация эффективно ингибирует инфлюкс полиморфно-ядерных лейкоцитов легкими, а также способствует повышению содержания 5ас-протеина муцина. Применение Бронхипрета приводило к достоверному снижению количества бокаловидных клеток в слизистой дыхательных путей. Данное исследование доказало наличие двух независимых эффектов фиксированной комбинации экстрактов тимьяна и первоцвета: противовоспалительного и антисекреторного (в отношении продукции секрета бокаловидными клетками) [23].

Учитывая хорошую переносимость, безопасность и высокую эффективность, препараты на основе тимьяна рекомендованы также и для лечения детей в возрасте от 3 мес. 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 также как поддерживающая терапия при коклюше и астме. Эффективность действия тимьяна и его хорошая переносимость пациентами подтверждены проведенными клиническими исследованиями [24].

Применение экстракта листьев плюща в сочетании с экстрактом травы тимьяна обеспечивает взаимную синергию: в то время как тимол и карвакрол стимулируют возбуждение β_2 -рецепторов, α -гедерин способствует увеличению числа свободных β_2 -рецепторов на поверхности бронхиальных клеток и увеличивает продолжительность фазы их возбуждения [25, 26].

Основными активными веществами корня первоцвета являются сапонины и фенольные гликозиды. Противовоспалительный эффект экстракта корня первоцвета обусловлен в т. ч. и его влиянием на высвобождение медиаторов воспаления, в частности интерлейкина-8 (т. е. на липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты), что также подтверждено результатами экспериментов *in vitro* [27]. Наиболее важно отметить, что первоцвет обладает отхаркивающими, секретолитическими и

противовоспалительными свойствами. Секретолитический эффект оказывается как за счет гастропульмонального рефлекторного механизма действия сапонинов, так и благодаря наличию примаверина. 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 [28]. Также важно отметить, что, кроме указанных свойств, первоцвет содержит противовирусный компонент, эффективность которого против вируса гриппа А была показана в исследовании [29]. Еврокомиссия рекомендует применять корень примулы при катарах дыхательных путей, при кашле с образованием мокроты и хроническом бронхите [30, 31].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ®: ОБЗОР КЛЮЧЕВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Бронхипрет® сироп содержит высококачественные экстракты тимьяна и листьев плюща. 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. Обеспечить высокое качество фитопрепаратов помогает технология фитониринга (термин образо-

ван соединением слов *phytos* – растение и *engineering* – технология и подразумевает получение лекарственных средств из растений с помощью инновационных технологий, с использованием современных научных методов) [32]. Важнейшей частью фитониринга является самостоятельное выращивание необходимого лекарственного сырья. Отобранные растения, идеально подходящие по содержанию необходимых веществ, культивируются и выращиваются в соответствии с надлежащей сельскохозяйственной практикой. Процесс производства от сырья до готовой лекарственной формы стандартизирован и соответствует принципам Надлежащей производственной практики (GMP). Благодаря концепции фитониринга 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 [33].

Благодаря данным об эффективности и безопасности при лечении кашля, Бронхипрет с 2010 г. входит в рекомендации Немецкого респираторного общества (DGP) по лечению кашля, переизданные в 2019 г. [34]. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата пациентами как взрослого, так и детского возраста подтверждена с помощью крупных мультицентровых исследований, в т. ч. рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых (табл. 2) [35–37].

● **Таблица 2.** Результаты ключевых клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Бронхипрет

● **Table 2.** Results of key clinical trials evaluating the efficacy and safety of Bronchipret

Автор, год	Исследуемая популяция пациентов	Основные результаты
Ismail (2005)	7 000 пациентов с острым бронхитом	Высокая эффективность препарата по сравнению с амброксомом и ацетилцистеином
Kemmerich (2006)	361 пациент с острым бронхитом, сопровождающимся продуктивным кашлем	Уменьшение количества приступов кашля на 50% на 2 дня быстрее, чем у больных, получавших плацебо
Марциан (2010)	1 000 пациентов с острым бронхитом	10-дневный курс лечения обеспечивал уменьшение тяжести симптомов или выздоровление при очень хорошей переносимости
Kemmerich (2007)	363 пациента с острым бронхитом	Уменьшение приступов кашля с 7-го по 9-й день отмечено у 68,7% пациентов на фоне терапии Бронхипретом по сравнению с 47,6% в группе плацебо ($p < 0,0001$)
Дрынов (2011)	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	За 12 мес. наблюдения после завершения курса лечения у лиц, получавших Бронхипрет®, отметили снижение частоты ОРВИ (до 1,32 случая в год) и обострений хронических инфекций верхних дыхательных путей
Руженцова (2014)	60 детей с острой респираторной инфекцией (ОРИ), сопровождающейся кашлем на фоне ринофарингита, фаринготрахеита, ларинготрахеита, трахеита или трахеобронхита	Сокращение общей продолжительности течения ОРИ, уменьшение длительности периода с кашлем, ринитом и аускультативной симптоматикой, снижение частоты случаев назначения антибактериальной терапии при наблюдении в динамике при лечении сиропом Бронхипрет®
Сафина (2014)	54 ребенка с ОРИ	Назначение Бронхипрета в дополнение к стандартной симптоматической терапии способствовало ранней нормализации температуры, снижению выраженности катаральных явлений

В масштабном мультицентровом когортном клиническом исследовании препарата Бронхипрет®, в котором приняли участие более 7 тыс. пациентов с острым неосложненным бронхитом в 771 исследовательском центре Германии, была убедительно доказана более высокая эффективность препарата по сравнению с амброксолом и ацетилцистеином [38]. В этом исследовании также были доказаны противовоспалительное действие Бронхипрета и его высокая эффективность в сочетании с антибиотиками. Клиническое наблюдение показало, что Бронхипрет® обладает противокашлевым, отхаркивающим и противовоспалительным эффектом при лечении ОРВИ у детей. Исследование О. Марциана включало более 1 000 пациентов с острым бронхитом, сопровождавшимся продуктивным кашлем. Основной целью этого исследования было изучение безопасности амбулаторного лечения жидким экстрактом травы тимьяна и листьев плюща (сироп Бронхипрет®) у детей и подростков. Исследование показало, что 10-дневный курс лечения обеспечивал отчетливое уменьшение тяжести симптомов или выздоровление при очень хорошей переносимости, что проявлялось в клинически значимом уменьшении выраженности кашля и отсутствии побочных реакций в 96,5% случаев. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (фаза IV) «Эффективность и переносимость комбинации экстрактов тимьяна и плюща в сравнении с плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем» было проведено в 28 центрах Германии с участием 361 пациента. В группе пациентов, принимавших Бронхипрет®, отмечалось уменьшение количества приступов кашля на 50% на 2 дня быстрее, чем у больных, получавших плацебо, и в 2 раза больше пациентов полностью избавились от кашля на 9-й день заболевания. При этом различий в частоте или тяжести побочных эффектов у больных основной группы и пациентов группы плацебо не наблюдалось. Авторы пришли к заключению, что терапия препаратом Бронхипрет® в течение 11 дней превосходила плацебо по эффективности, была безопасной и хорошо переносилась пациентами. Т.А. Руженцовой и соавт. было проведено проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет, больных ОРВИ с кашлем на фоне ринофарингита, фаринготрахеита, ларинготрахеита, трахеита или трахеобронхита. Пациенты основной группы получали монотерапию Бронхипретом. Детям из группы сравнения рекомендовали общепринятый комплекс препаратов: другие отхаркивающие средства, антисептики для орошения горла, сосудосуживающие препараты и иммуномодуляторы в стандартных дозировках [14]. В результате были показаны высокая эффективность и безопасность применения сиропа Бронхипрет® у детей, больных ОРВИ с ведущим симптомом – кашлем. Авторами было установлено достоверное сокращение общей продолжительности течения ОРВИ при лечении сиропом Бронхипрет® ($p = 0,0097$). В группе лечения препаратом Бронхипрет® были отмечены уменьшение длительности периода с кашлем, ринитом и аускультативной симптоматикой, сни-

жение частоты случаев назначения антибактериальной терапии при наблюдении в динамике. Авторы делают выводы, что сироп Бронхипрет® рекомендуется при лечении у детей неосложненных ОРВИ, сопровождающихся кашлем, с первого дня заболевания в качестве монотерапии, что способствует сокращению общей продолжительности острого респираторного заболевания, снижает частоту случаев назначения антибактериальной терапии. Отмечают, что при ОРВИ лечение сиропом Бронхипрет® уменьшает продолжительность кашля и аускультативной симптоматики у детей. В исследовании 2014 г. А.И. Сафиной и соавт. были оценены эффективность и переносимость сиропа Бронхипрет® при ОРВИ у часто болеющих детей [39]. Наблюдали 54 ребенка с диагнозом «Острая респираторная инфекция, сопровождающаяся сухим кашлем», которые были разделены на две группы. Обе группы получали жаропонижающие средства, деконгестанты, местные антибиотики. Терапия пациентов 1-й группы дополнительно к основной терапии включала назначение Бронхипрета. В результате у пациентов 1-й группы в более ранние сроки нормализовалась температура тела; выраженность катаральных явлений уменьшилась с 3-х сут. заболевания. Эффективность лечения кашля у пациентов 1-й группы составила 98%, 2-й – 61%. Авторы делают выводы, что Бронхипрет обладает противокашлевым, отхаркивающим и противовоспалительным эффектом при лечении ОРВИ у часто болеющих детей. Его можно рекомендовать для использования в лечении указанной формы патологии с первого дня заболевания в возрастной дозировке, длительность – не менее 10 сут.

Клиническая эффективность Бронхипрета подтверждена и в открытом рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании эффективности и переносимости препарата Бронхипрет® сироп, проведенном Научным центром здоровья детей РАМН в амбулаторных условиях [40]. Клиническое исследование было организовано для оценки эффективности и переносимости препарата по сравнению с ингаляциями физиологического раствора NaCl 0,9% через небулайзер. Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 3 мес. до 6 лет с клиническим диагнозом острого трахеобронхита и недавним началом выработки мокроты (менее 2 дней).

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 комбинации «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 [41].

В еще одном исследовании В. Kemmerich et al. 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-го по 9-й день отмечено у 68,7% пациентов на фоне терапии сиропом Бронхипрет 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, которым был назначен сироп Бронхипрет ($p < 0,0001$), по сравнению с плацебо [37, 42]. 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. В исследовании Г.И. Дрынова под наблюдением исследователей в период 2005–2009 гг. 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 пациенты 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 про-

должал 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 [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбор эффективного препарата в лечении кашля остается актуальной проблемой в клинической практике. Большую роль в симптоматической терапии острых респираторных инфекций, сопровождающихся кашлем, играют лекарственные средства растительного происхождения с хорошо известным составом и механизмом действия, которые прошли и проходят серьезные исследования эффективности и безопасности. Тщательно подобранные компоненты официальных фитопрепаратов в виде сиропа на основе натуральных растительных экстрактов оказывают эффективное действие при кашле.

Отличительными особенностями лекарственного растительного препарата Бронхипрет® являются его высокая эффективность в лечении кашля у детей и взрослых, безопасность и комплексное действие: противовоспалительное, муколитическое, антимикробное, противовирусное. Доказанные высокая эффективность и безопасность Бронхипрета позволяют рекомендовать его в качестве препарата выбора при необходимости симптоматической терапии кашля как взрослым, так и детям в сочетании с необходимой этиотропной терапией или без нее.

Поступила / Received 05.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2020
Принята в печать / Accepted 21.09.2020

Список литературы

1. Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(15):138–146. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.138s.
2. Keller J.A., McGovern A.E., Mazzone S.B. Translating Cough Mechanisms Into Better Cough Suppressants. *Chest*. 2017;152(4):833–841. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.016.
3. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. 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.
4. Capristo C., Rossi G.A. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options. *Minerva Pediatr*. 2017;69(5):444–452. doi: 10.23736/S0026-4946.17.04958-1.
5. Зайцев А.А. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонт? *Лечащий врач*. 2018;(10):22–27. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/10/15437097>.
6. Genne H.A., Колосова Н.Г., Фарбер И.М., Иванова Н.А., Астафьева Н.Г. Рациональная фитотерапия кашля у пациентов с острой респираторно-вирусной инфекцией. *Ледиаприя. Consilium Medicum*. 2017;(3):40–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-fitoterapiya-kashlya-u-patsientov-s-ostroy-respiratorno-virusnoy-infektsiei/viewer>.
7. Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М., Великорецкая М.Д., Шишов А.Я. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*. 2016;(2):22–27. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_2_2016_22.pdf.
8. Prasher P., Sharma M., Mehta M., Paudel K., Satija S., Chellappan D. et al. Plants derived therapeutic strategies targeting chronic respiratory diseases: Chemical and immunological perspective. *Chem Biol Interact*. 2020;325:109–125. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109125.
9. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63.
10. Colalto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res*. 2018;32(3):413–425. doi: 10.1002/ptr.5977.
11. Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod*. 2016;79(3):629–661. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.

12. 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):359–368. doi: 10.1159/000442111.
13. Петровская М.И., Куличенко Т.В. Фитопрепараты в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Педиатрическая фармакология.* 2012;9(1):104–108. doi: 10.15690/pf.v9i1.173.
14. Руженцова Т.А., Будаковская А.В., Горелов А.В. Фитотерапия в лечении острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ.* 2014;(21):1538. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/pediatrics/Fitoterapiya_v_lechenii_ostryh_respiratornyh_infekciy_u_detey.
15. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н., Виноградов В.М., Мартынов В.К. *Полная энциклопедия практической фитотерапии.* М.; СПб.: Нева, Олма-Пресс, Валери СПД; 1998. 640 с. Режим доступа: <https://eknigi.org/zdorovie/1119-polnaya-yenciklopediya-prakticheskoy-fitoterapii.html>.
16. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Место растительных препаратов в терапии кашля у детей. *РМЖ.* 2017;(5):324–326. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Mesto_rastitelynyh_preparatov_v_terapii_kashlya_u_detey.
17. Posadzki P., Watson L.K., Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med (Lond).* 2013;13(1):7–12. doi: 10.7861/clinmedicine.13-1-7.
18. Saidi M., Sadeghifard N., Kazemian H., Sekawi Z., Badakhsh B., Friadian S., Ghafourian S. Ex Vivo Evaluation of Thymus daenensis as an Antioxidant and Antibacterial Medicinal Herb. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66(12):657–659. Available at: https://eref.thieme.de/ejournals/2194-9387_2016_12/10.1055-s-0042-113457.
19. Ahmad A., van Vuuren S., Viljoen A. Unravelling the complex antimicrobial interactions of essential oils – the case of Thymus vulgaris (thyme). *Molecules.* 2014;19(3):2896–2910. doi: 10.3390/molecules19032896.
20. Килина А.В., Колесникова М.Б. Эффективность применения эфирных масел в профилактике острых респираторных заболеваний у дошкольников в организованных коллективах. *Вестник оториноларингологии.* 2011;(5):51–54. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4529/>.
21. 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. (In Polish) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214817>.
22. 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.
23. Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;51:10–17. doi: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.
24. Engelbertz J., Lechtenberg M., Stütt 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.
25. 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. (In Polish) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214817>.
26. Schulte-Michels J., Keksel C., Häberlein H., Franken S. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NF-κB. *Inflammopharmacology.* 2019;27:339–347. doi: 10.1007/s10787-018-0494-9.
27. Ismail C., Willer G., Steindl H. Bronchipret bei akuter Bronchitis (Eine Kohortenstudie mit Bronchipret® versus chemisch definierte Mukopharmaka). *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin.* 2003;15(4):171–175.
28. Seibel J., Pergola C., Werz O., Kryshen K., Wosikowski K., Lehner M.D., Haunschild J. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine.* 2015;22(13):1172–1177. doi: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.
29. 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):359–368. doi: 10.1159/000442111.
30. 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.
31. Mastalerz-Migas A., Doniec Z., Pluta T. Bronchipret TE® in therapy of acute infections of the respiratory tract. *Pol Merkuriusz Lekarski.* 2017;43(258):255–257. (In Polish) Available at: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/%20es/mdl-29298963>.
32. Астафьева Н.Г., Fenne H.A., Кобзев Д.Ю. *Природная сила растений при лечении кашля. От эмпирического использования к доказательной медицине.* М.: Медиа-Сфера; 2017.
33. Котлуков В.К., Казюкова Т.В., Антипова Н.В. Фитотерапия кашля при респираторных инфекциях у детей. *Педиатрия (Прил. Consilium Medicum).* 2014;(1):50–54.
34. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский совет.* 2019;(11):82–88. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
35. Бережной В.В., Гляделова Н.П. Использование фитопрепарата «Бронхипрет» в терапии острого бронхита у детей. *Современная педиатрия.* 2010;(5):85–90. Режим доступа: <https://med-expert.com.ua/pediatrics/publishing-activity/sovremennaya-pediatrics/sovremennaya-pediatrics-ye2%84%96-5-2010>.
36. Марциан О. Лечение острого бронхита у детей и подростков. *РМЖ. Педиатрия.* 2010;18(21). Режим доступа: https://bionorica.ru/images/pdf/bron/Reprint_Bronhipret_21-2010.pdf.
37. 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.
38. Измаил Х., Виллер Г., Штайндль Х. Бронхипрет и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. *Фарматека.* 2005;(19). Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6365>.
39. Сафина А.И. Лечение кашля при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(1):180–183. doi: 10.15690/vsp.v13i1.932.
40. Промыслова Е.А., Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А. Препараты растительного происхождения при кашле у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2013;10(1):74–77. doi: 10.15690/pf.v10i1.592.
41. 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.
42. Дрынов Г.И. Опыт профилактики и терапии респираторно-вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями. *РМЖ.* 2011;(23):1426. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnyh_infekciy_u_bolnykh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami%ix26TrIHtBT4.

References

1. Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1S):138–146. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.138s.
2. Keller J.A., McGovern A.E., Mazzone S.B. Translating Cough Mechanisms Into Better Cough Suppressants. *Chest.* 2017;152(4):833–841. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.016.
3. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. 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.
4. Capristo C., Rossi G.A. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options. *Minerva Pediatr.* 2017;69(5):444–452. doi: 10.23736/S0026-4946.17.04958-1.
5. Zaitsev A.A. Mucoactive cough therapy: what is behind the horizon? *Lechashiy vrach.* 2018;(10):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrch.ru/2018/10/15437097>.
6. Geppé N.A., Kolosova N.G., Farber I.M., Ivanova N.A., Astafieva N.G. Rational phytotherapy of cough in patients with acute respiratory viral infection. *Pediatrics. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2017;(3):40–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-fitoterapiya-kashlya-u-patsientov-s-ostroy-respiratorno-virusnoy-infektsii/viewer>.
7. 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):22–27. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_2_2016_22.pdf.
8. Prasher P., Sharma M., Mehta M., Paudel K., Satija S., Chellappan D. et al. Plants derived therapeutic strategies targeting chronic respiratory diseases: Chemical and immunological perspective. *Chem Biol Interact.* 2020;325:109–125. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109125.
9. Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapolskii V.P., Yatmanov A.N., Shabanov P.D. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(2):56–63. (In Russ.) doi: 10.17816/RCF.15256-63.
10. Colalto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res.* 2018;32(3):413–425. doi: 10.1002/ptr.5977.

11. Newman DJ., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016;79(3):629–661. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
12. 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):359–368. doi: 10.1159/000442111.
13. Petrovskaya M.I., Kulichenko T.V. Herbal medicines in treatment of the upper respiratory tract diseases in children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2012;9(1):104–108. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v9i1.173.
14. Ruzhentsova T.A., Budakovskaya A.V., Gorelov A.V. Phytotherapy in the treatment of acute respiratory infections in children. *RMJ = RMZh.* 2014;21:1538. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/pediatriya/Fitoterapiya_v_lechenii_ostroyh_respiratornyh_infekciy_u_detey.
15. Vinogradova T.A., Gazhev B.N., Vinogradov V.M., Martynov V.K. *Complete Encyclopedia of Practical Phytotherapy.* Moscow; St Petersburg: Neva, Olma-Press, Valeri SPD; 1998. 640 p. (In Russ.) Available at: <https://eknigi.org/zdorovie/1119-polnaya-yenciklopediya-prakticheskoy-fitoterapii.html>.
16. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. The role of herbal medicines in the treatment of cough in children. *RMJ = RMZh.* 2017;5:324–326. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mesto_rastitelnykh_preparatov_v_terapii_kashlya_u_detey.
17. Posadzki P., Watson L.K., Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med (Lond).* 2013;13(1):7–12. doi: 10.7861/clinmedicine.13-1-7.
18. Saidi M., Sadeghifard N., Kazemian H., Sekawi Z., Badakhsh B., Friadian S., Ghafourian S. Ex Vivo Evaluation of Thymus daenensis as an Antioxidant and Antibacterial Medicinal Herb. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66(12):657–659. Available at: https://eref.thieme.de/ejournals/2194-9387_2016_12/10.1055-s-0042-113457.
19. Ahmad A., van Vuuren S., Viljoen A. Unravelling the complex antimicrobial interactions of essential oils – the case of Thymus vulgaris (thyme). *Molecules.* 2014;19(3):2896–2910. doi: 10.3390/molecules19032896.
20. Kilina A.V., Kolesnikova M.B. The efficacy of the application of essential oils for the prevention of acute respiratory diseases in organized groups of children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2011;5(5):51–54. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4529>.
21. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214817>.
22. 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.
23. Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;51:10–17. doi: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.
24. Engelbertz J., Lechtenberg M., Stütt 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.
25. 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. (In Polish) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214817>.
26. Schulte-Michels J., Keksel C., Häberlein H., Franken S. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFκB. *Inflammopharmacology.* 2019;27:339–347. doi: 10.1007/s10787-018-0494-9.
27. Ismail C., Willer G., Steindl H. Bronchipret bei akuter Bronchitis (Eine Kohortenstudie mit Bronchipret® versus chemisch definierte Mukopharmaka). *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin.* 2003;15(4):171–175.
28. Seibel J., Pergola C., Werz O., Kryshen K., Wosikowski K., Lehner M.D., Haunschild J. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine.* 2015;22(13):1172–1177. doi: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.
29. 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):359–368. doi: 10.1159/000442111.
30. Knyazhetskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in respiratory therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;15:70–76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.
31. Mastalerz-Migas A., Doniec Z., Plusa T. Bronchipret TE® in therapy of acute infections of the respiratory tract. *Pol Merkuriusz Lekarski.* 2017;43(258):255–257. (In Polish) Available at: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/%20es/mdl-29298963>.
32. Astafeva N.G., Geppe N.A., Kobzev D.Yu. *The natural power of plants in the treatment of cough. From empirical use to evidence-based medicine.* Moscow: Media-Sfera; 2017. (In Russ.)
33. Kotlukov V.K., Kazyukova T.V., Antipova N.V. Herbal medicine for cough therapy in children with respiratory infections. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2014;1(1):50–54. (In Russ.)
34. Minernitsky Yu.L., Sulaymanov S.A. Modern combined plant remedies in pulmonologist's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;11:82–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
35. Berezhnyi V.V., Glyadelova N.P. The use of "Bronchipret" phytopreparation in the treatment of acute bronchitis in children. *Sovremennaya pediatriya = Modern Pediatrics.* 2010;5:85–90. (In Russ.) Available at: <https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/sovremennaya-pediatriya/sovremennaya-pediatriya-%e2%84%96-5-2010>.
36. Marcian O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. *RMZh. Pediatriya = RMJ Pediatrics.* 2010;18(21). (In Russ.) Available at: https://bionorica.ru/images/pdf/bron/Reprint_Bronchipret_21-2010.pdf.
37. 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.
38. Ismail C., Viller G., Steindl H. Bronchipret and synthetic mucolytics in acute bronchitis: a comparative cohort study. *Farmateka.* 2005;19. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6365>.
39. Safina A.I. Treatment of cough in frequently ill children with acute respiratory tract infections. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(1):180–183. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i1.932.
40. Promyslova E.A., Selimzyanova L.R., Vishnyova E.A. Phyto-genic drugs at cough in children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2013;10(1):74–77. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v10i1.592.
41. 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.
42. Drynov G.I. Practical experiences on the prevention and treatment strategies to fight against respiratory viral infections in patients with allergic diseases. *RMJ = RMZh.* 2011;23:1426. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnykh_infekciy_u_bolnykh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami/#ixzz6TrHlTB4.

Информация об авторах:

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, 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: natalia.lazareva@gmail.com

Карноух Константин Игоревич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, 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: comefi@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia B. Lazareva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propedeutics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Konstantin I. Karnoukh, Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propedeutics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: comefi@yandex.ru

Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение

Н.В. Орлова, ORCID: 0000-0002-4293-3285, e-mail: vrach315@yandex.ru

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

Резюме

Кашель является одним из самых распространенных симптомов и присутствует при заболеваниях дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и других систем. Кашель является рефлекторным актом, поэтому обусловлен стимуляцией кашлевых рецепторов вследствие патологических воздействий. В диагностике учитывают характер кашля, его продолжительность, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Наибольшего внимания требует диагностика хронического кашля и исключение его жизнеугрожающих причин. Симптомами тревоги являются кровохарканье, длительный резистентный кашель, длительный интоксикационный синдром, снижение веса и др. При диагностически неясных случаях в схему обследования обязательно включают компьютерную томографию грудной клетки, магниторезонансную томографию и бронхоскопию. Сухой мучительный интенсивный кашель может приводить к развитию осложнений: снижению качества жизни, кровоизлияниям, пневмотораксу и др., поэтому требует симптоматического лечения. Частой причиной непродуктивного кашля являются вирусные заболевания, коклюш, заболевания, приводящие к гиперактивности кашлевых рецепторов. Разнообразие кашля определяет дифференцированный подход к его терапии. Основные усилия должны быть направлены на лечение основного заболевания. В случае продуктивного кашля применяются мукоактивные препараты. Для купирования непродуктивного кашля применяют противокашлевые препараты центрального и периферического действия. В рекомендациях Европейского респираторного общества представлены результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности противокашлевых препаратов с морфиноподобным действием. В исследовании были выявлены побочные эффекты, ограничивающие их применение. Одним из наиболее эффективных и безопасных противокашлевых препаратов является неопиоидный препарат с центральным действием Синекод. Эффективность и безопасность препарата подтверждается проведенными клиническими исследованиями.

Ключевые слова: кашлевой рефлекс, гиперчувствительный хронический кашель, COVID-19, дифференциальный поиск, противокашлевые препараты центрального действия, мукоактивные препараты

Для цитирования: Орлова Н.В. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет.* 2020;(17):124–131. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Chronic cough: differential diagnosis and treatment

Natalia V. Orlova, ORCID: 0000-0002-4293-3285, e-mail: vrach315@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Cough is one of the most common symptoms and is present in diseases of the respiratory, cardiovascular, digestive, endocrine and other systems. Cough is a reflex act, therefore it is caused by stimulation of cough receptors due to pathological influences. The diagnosis takes into account the nature of the cough, its duration, the results of laboratory and instrumental examination methods. The most attention is required to diagnose chronic cough and exclude life-threatening causes. Symptoms of anxiety are hemoptysis, prolonged resistant cough, prolonged intoxication syndrome, weight loss, etc. In diagnostically unclear cases, the examination schedule must include computed tomography of the chest, magnetic resonance imaging and bronchoscopy. A dry, painful intense cough can lead to the development of complications: a decrease in the quality of life, hemorrhages, pneumothorax, etc., therefore, requires symptomatic treatment. A common cause of unproductive cough is viral diseases, whooping cough, diseases leading to overactive cough receptors. The variety of coughs determines a differentiated approach to its therapy. The main efforts should be directed to the treatment of the underlying disease. In the case of a productive cough, mucoactive drugs are used. To stop unproductive cough, antitussive drugs of central and peripheral action are used. The recommendations of the European Respiratory Society present the results of clinical trials assessing the efficacy and safety of antitussive drugs with morphine-like action. The study identified side effects that limit their use. One of the most effective and safe drugs is a non-opioid drug with a central action Sinekod. The effectiveness and safety of the drug is confirmed by clinical studies.

Keywords: cough reflex, hypersensitive chronic cough, COVID 19, differential search, centrally acting antitussives, mucoactive drugs

For citation: Orlova N.V. Chronic cough: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(17):124–131. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – один из наиболее частых симптомов в терапевтической практике наряду с другими респираторными симптомами, болью и лихорадкой. В то же время кашель является не только симптомом, требующим его рассмотрения в диагностическом поиске заболеваний, но и причиной развития осложнений. Интенсивный кашель может стать причиной спонтанного пневмоторакса, кровохарканья, головной боли, рвоты, образования грыж, нарушений ритма сердца и других осложнений. Наиболее часто у пациентов отмечается снижение качества жизни вследствие нарушения сна, дистанцирования окружающих из-за страха инфицирования, тревоги пациентов о тяжести течения и прогнозе заболевания [1, 2].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАШЛЯ

Кашель является защитным рефлексом, направленным на предотвращение аспирации и очищение трахеи и бронхов от инородных тел. Кроме инородных частиц, кашлевой рефлекс могут стимулировать температурные и химические раздражители, бронхиальный секрет, биологически активные вещества. Кашель является неспецифическим симптомом, встречающимся не только при заболеваниях органов дыхания, но и при патологии других органов и систем. Это обусловлено в первую очередь локализацией кашлевых рецепторов, раздражение которых участвует в формировании кашля. За развитие кашля при заболеваниях дыхательной системы ответственны тусогенные зоны, локализирующиеся в ротовой полости, носе и придаточных пазухах носа, глотке, гортани, трахее, бронхах, плевре. Кашлевые рецепторы в перикарде и средостении обуславливают кашель при заболеваниях сердца – аневризме аорты, пороках сердца, перикардите, ТЭЛА. Кашель при грыже пищевода отдела диафрагмы, ГЭРБ, постхолецистэктомическом синдроме, поддиафрагмальном абсцессе связан с раздражением кашлевых рецепторов в пищеводе, диафрагме, в верхней трети желудка [3].

Стимуляция кашлевых рецепторов различными раздражителями активирует рефлекторную дугу. Афферентная часть дуги кашлевого рефлекса образована волокнами тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного и блуждающего нервов. Кашлевой центр локализован в продолговатом мозге в области *nucleus tractus solitarius*. Эфферентная часть дуги кашлевого рефлекса образована возвратным гортанным нервом и спинальными двигательными нервами, иннервирующими диафрагму, торакальную и абдоминальную мускулатуру. Эффекторами рефлекса являются дыхательные мышцы. Физиология формирования кашлевого рефлекса определяет возможность патологических состояний, таких как склеродермия, дерматомиозит, ОНМК, болезнь Паркинсона, уменьшать эффективность проведения импульсов по рефлекторной кашлевой дуге, что снижает эвакуаторную функцию кашля, повышает риск аспирации и инфицирования нижних отделов дыхательных путей [4].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК

Одними из наиболее важных характеристик в дифференциальной диагностике кашля являются его продолжительность и продуктивность. Кашель, сохраняющийся менее 3 нед., считается острым, продолжающийся от 3 до 8 нед. – подострым, а при длительности более 8 нед. – хроническим.

Основными причинами острого кашля являются инфекционные заболевания верхних и нижних отделов дыхательной системы: ОРВИ (50%), грипп (93%), ангины, синуситы, бронхиты, пневмонии и др. Наибольшее распространение ОРВИ имеет среди детей. Соотношение ОРВИ среди детей до 4 лет в сравнении со взрослыми составляет 4:1, при этом ведущим симптомом ОРВИ в детской практике является кашель. При затяжном течении ОРВИ, при длительной лихорадке, при появлении гнойной мокроты необходимо исключить развитие бактериальных осложнений, что требует срочного углубленного обследования с применением визуализирующих методов исследования и обязательным бактериологическим анализом мокроты [5, 6]. Причиной острого кашля может быть аспирация инородного тела, которая часто наблюдается у малолетних детей, но также может возникать у взрослых пациентов с деменцией, болезнью Паркинсона, после перенесенного ОНМК.

В 2020 г. респираторное заболевание COVID-19 приняло характер пандемии [7]. Наиболее опасные осложнения COVID-19 – вирусная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающиеся высоким риском летального исхода [8–10]. Для новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 характерны одышка, кашель, заложенность носа, возможны признаки интоксикации – температура, слабость, боль в мышцах, а также диспепсические симптомы и снижение чувствительности обонятельных и вкусовых рецепторов [11, 12]. Наиболее типичными симптомами являются одышка и кашель, которые наблюдаются, по разным данным, у 30–70% пациентов с COVID-19. Есть ли специфические отличия кашля при коронавирусной инфекции? Большинство врачей, участвовавших в лечении пациентов с инфекцией COVID-19, сходятся во мнении, что характеристики кашля идентичны кашлю при других вирусных инфекциях. Кашель преимущественно сухой, в первые дни заболевания слабовыраженный в виде покашливания, в дальнейшем, через 3–5 дней, он может приобретать характер изнуряющего, не прекращающегося в течение часа. Иногда больные жалуются, что приступы кашля повторяются неоднократно в течение суток, усиливаются в ночное время, интенсивный продолжительный приступ кашля может провоцировать развитие удушья и рвоты. В редких случаях у 5% больных коронавирусный кашель может сопровождаться кровохарканьем [13].

Предварительный диагноз «COVID-19» устанавливается на основании анамнеза, совокупности симптомов и подтверждается результатами лабораторного обследования. Течение COVID-19 отличается значительным разнообразием, у больных может быть только какой-то один из симптомов, например выраженная слабость, и отсутствовать респираторные симптомы, а могут присутствовать

одновременно несколько симптомов заболевания. В то же время у ряда больных отмечается легкое или бессимптомное течение коронавирусной инфекции, при котором симптоматика может быть минимальной или отсутствовать. Поэтому отсутствие кашля у пациента не может являться опровержением диагноза «COVID-19». Если кашель у больного COVID-19 длится более недели или приобретает влажный характер, необходимо исключить вероятность развития пневмонии [14]. При легкой форме COVID-19 пациенты наблюдаются и лечатся амбулаторно, соблюдая самоизоляцию. При развитии вирусной пневмонии и признаков дыхательной недостаточности больные госпитализируются в инфекционное отделение. При выраженных симптомах коронавирусной инфекции, наряду с этиотропной противовирусной терапией, пациенты получают симптоматическое лечение. Наиболее эффективным лечением при сухом кашле является назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс. При продуктивном кашле показаны муколитические препараты, способствующие разжижению мокроты и выведению ее из бронхов. В борьбе с пандемией COVID-19 основным направлением, снижающим распространение и летальность от коронавирусной инфекции, является соблюдение противоэпидемиологических мероприятий. Поскольку вирус передается воздушно-капельным и контактным путем, защита от COVID-19 включает изоляцию заболевших, ношение одноразовых медицинских масок, соблюдение гигиенических правил [15–18]. Наиболее массивное выделение вирусов от больного человека в окружающую среду происходит во время кашля и чихания. Поэтому санитарно-гигиенические мероприятия при COVID 19 включают рекомендации заболевшим людям: «при кашле прикрывать рот и нос одноразовыми салфетками, которые после использования необходимо выбрасывать. В случае отсутствия салфеток или платка рекомендовано прикрыть во время кашля рот ладонями или локтевым сгибом» [15].

Хронический кашель составляет 10% причин обращения больных с респираторными заболеваниями за меди-

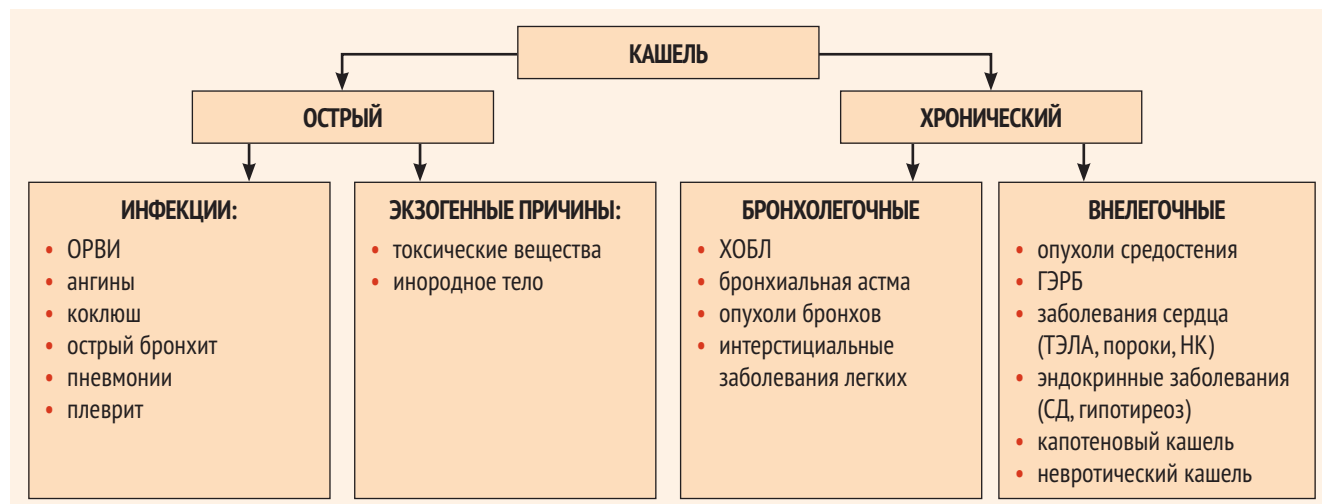
цинской помощью и обусловлен такими заболеваниями бронхолегочной системы, как бронхиальная астма, ХОБЛ, туберкулез и др. [19]. В число трех наиболее частых причин хронического кашля входит ГЭРБ, бронхиальная астма и синдром постназального затека [20, 21]. Особенностью кашля при ГЭРБ является его связь с приемом пищи, отсутствие кашля в ночное время. Окончательный диагноз требует проведения ЭФГДС, суточной рН-метрии, многоканальной внутрипросветной импедансометрии пищевода [22]. К хроническому кашлю также может приводить чрезмерная сухость или отечность слизистых при системных и эндокринных заболеваниях (рис. 1).

Хронический кашель может быть следствием ятрогенных причин, таких как последствия ларингоскопии и бронхоскопии, кислородотерапии, действия лекарственных препаратов. Развитие кашля в качестве побочного действия ИАПФ встречается у 15% пациентов. При наличии у пациента необъяснимого хронического кашля с рефрактерным течением и параллельным приемом ИАПФ по поводу сопутствующих заболеваний рекомендуется отмена препаратов и/или замена их на блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Купирование капотенового кашля достигается через несколько недель после их отмены.

Нейрорегуляция, находящаяся в основе кашлевого рефлекса, обуславливает развитие кашля при нарушениях нервной системы. Выделяют хронический психогенный кашель, который имеет свои особые характеристики – это сухой, резкий кашель, с металлическим оттенком, часто его описывают как «лающий» или «гогоучий». Психогенный кашель часто развивается на фоне стрессорного воздействия, отсутствует в ночной период и, как правило, бывает «публичным». Кашель у больного могут сопровождать другие функциональные заболевания: синдром раздраженного кишечника, кардиалгии, невралгии и др.

В рекомендациях ERS по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей большой раздел посвящен ведению пациентов с гиперчувствительным

● **Рисунок 1.** Основные причины острого и хронического кашля
● **Figure 1.** Primary causes of acute and chronic cough



кашлем [23, 24]. Причины гиперактивного кашлевого рефлекса могут быть как центральные, так и периферические. За счет гиперчувствительности кашлевых рецепторов кашель развивается при незначительных воздействиях физических и химических раздражителей (ирритация холодным или сухим воздухом, пыль, запахи, табачный дым). На повышенную чувствительность рецепторов указывает постоянное ощущение «щекотания», першения в слизистой глотки, присутствие позывов к кашлю. Приступ кашля может развиваться при физической нагрузке, приеме пищи, смехе [25, 26]. Гиперактивный кашлевой рефлекс может быть следствием невропатии чувствительных волокон блуждающего нерва или гиперчувствительных кашлевых рецепторов под воздействием медиаторов воспаления на фоне перенесенной вирусной инфекции, следствием чего является сохраняющийся кашлевой синдром в течение 2–8 нед. после клинического выздоровления. При коклюше гиперактивный кашель может сохраняться до нескольких месяцев.

Особенностью гиперактивного кашлевого рефлекса является возможность пациентом его самостоятельного подавления, отсутствие кашля во время сна. Гиперактивный кашель может быстро купироваться самостоятельно. В лечении могут быть успешны немедикаментозные методы лечения: гипноз, специальные приемы подавления кашля [26].

При обследовании пациента с хроническим кашлем необходимо провести сбор подробного анамнеза, включая тщательный профессиональный анамнез, провести оценку состояния пациента и качество его жизни с использованием специальных опросников. Диагностика также включает оценку эффективности ранее проводимого лечения, в т. ч. противокашлевую терапию. Обследование проводится с применением рентгенографии грудной клетки, спирометрии с пробой на обратимость обструкции при ее выявлении. Бронхоскопия пациентам с хроническим кашлем проводится при подозрении на вдыхание инородного тела, а также при проведении онкопоиска. При отсутствии выявления патологии при проведении предыдущих исследований показана компьютерная томография грудной клетки. Несмотря на разработанные алгоритмы диагностических поисков причин кашля и современные методы лечения, сохраняются случаи необъяснимого хронического кашля и хронического рефрактерного кашля.

При диагностическом поиске необходимо особое внимание уделять симптомам, встречающимся при угрожающих жизни состояниях: злокачественных заболеваниях, туберкулезе, нагноительных и интерстициальных заболеваниях легких, аспирации, ОНМК, ХСН, ТЭЛА. Кстораживающим признакам при хроническом кашле относятся: кровохарканье, стаж курения более 45 лет, изменение характера кашля, появление охриплости голоса, возраст 55–80 лет, выраженная одышка, системные симптомы – лихорадка, потеря веса, периферические отеки, проблемы с глотанием во время еды или питья, рвота, рецидивирующая пневмония, изменения в лабораторных исследованиях и/или Rg грудной клетки. Появление тревожных симптомов требует углубленного обследования, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию, бронхоскопию.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ КАШЛЯ

Значительная распространенность кашля привела к тому, что эта проблема вышла за пределы сугубо медицинской и рассматривается с социально-экономической позиции. Экономический ущерб, обусловленный кашлем включает: лечение кашля, включая стоимость лекарств; консультации врача; снижение производительности труда; невыход на работу из-за заболевания. По данным исследователей, в Великобритании продажа безрецептурных лекарств от кашля в 2001 г. составила 96,5 млн фн. ст. Отмечается сезонность увеличения продаж противокашлевых средств, совпадающая с периодом заболеваемости гриппом. Продажу противокашлевых средств при остром кашле также увеличивают сезонные обострения аллергических заболеваний [27, 28].

Таким образом, важное значение при выборе тактики лечения приобретает эффективность и рациональность терапии кашля. Принятие решения о необходимости лечения кашля должно быть дифференцированным. Например, кашель при ОРВИ, как правило, не требует специальной терапии. Наиболее выраженный кашель отмечается в первый период заболевания. По мере выздоровления кашель регрессирует самостоятельно. Лечение кашля является симптоматическим, поэтому на первом месте должно быть лечение основного заболевания. В случае инфекционных заболеваний, таких как ангина, бронхит, пневмония, необходимо рассмотреть целесообразность назначения антибактериальной терапии с обязательным предварительным определением чувствительности микрофлоры.

При лечении БА и ХОБЛ применение бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикостероидов сопровождается уменьшением одышки и кашля. Лечение кашля при ГЭРБ требует применения антацидных препаратов, альгинатов и соблюдения рекомендаций врача по изменению образа жизни (пищевой режим, снижение веса, отказ от курения и алкоголя и т. д.). В качестве симптоматического лечения кашля при синдроме постназального затека рекомендованы антигистаминные и противоотечные препараты. Однако успешность терапии будет зависеть от выявления заболевания, приведшего к развитию этого синдрома, и эффективности его лечения [24].

Для решения вопроса о назначении противокашлевых препаратов проводят оценку интенсивности кашля. С этой целью применяются различные анкеты и шкалы (визуально-аналоговая шкала, опросник кашля Leicester Cough Questionnaire, шкала одышки, кашля и мокроты (bcss)). Эффективность терапии определяют по динамике кашля, используя дневник, который заполняет пациент [29, 30]. Длительный непродуктивный изнуряющий кашель, не приносящий облегчения, может приводить к осложнениям и требует назначения противокашлевых препаратов.

В рекомендациях Европейского респираторного общества особо пристально обсуждаются возможности терапии гиперчувствительного кашля. Представлены результаты испытаний препаратов с нейромодулирующим действием: морфина, габапентина, прегабалина [24].

Наряду с их эффективностью были выявлены побочные эффекты, которые значительно ограничивают их применение и часто являются причиной отмены [31–33]. Распространенными побочными эффектами габапентина и прегабалина являются головокружение, усталость, когнитивные изменения, тошнота или помутнение зрения [34]. Токсичность этих препаратов исключает их использование в педиатрической практике [35].

В настоящее время все противокашлевые препараты подразделяются на три группы: центрального действия (наркотические и ненаркотические); периферического действия; препараты комбинированного действия. Противокашлевые препараты наркотического действия подавляют кашлевой центр. Их применение ограничено из-за риска развития угнетения дыхательного центра и уменьшения дыхательного объема, что особенно критично у больных с бронхиальной астмой, эмфиземой, апноэ сна и другими заболеваниями. Кроме того, сохраняется риск развития наркотической зависимости на фоне их терапии. К опиоидным препаратам центрального действия относятся метилморфин (кодеин), этилморфин (дионин), димеморфан (дастозин), декстрометорфан (туссал), морфолинэтилморфин (фолькодин), коделак (кодеин), терпинкод (кодеин). К неопиоидным препаратам центрального действия относятся бутамират (Синекод), глауцин (Глаувент), окселадин (Тусупрекс), пентоксиверин (Седотуссин), ледин. Ненаркотические противокашлевые препараты не вызывают зависимости и могут применяться у детей.

Комбинированные препараты от кашля обладают не только противокашлевым действием, но и другими эффектами: бронходилатирующим, противовоспалительным, антигистаминным, жаропонижающим, муколитическим. В их число входят метилморфин + парацетамол (Коделмикст), метилморфин + фенилтолоксамин (Кодипронт), метилморфин + терпингидрат + натрия гидрокарбонат, метилморфин + натрия гидрокарбонат + трава термописа + корень солодки (Коделак) и др. [36, 37].

Противокашлевые препараты периферического действия влияют преимущественно на кашлевые рецепторы, расположенные на слизистой оболочке дыхательных путей, уменьшая их раздражение. Применяются преимущественно в виде леденцов, рассасывающихся таблеток, ингаляций. Эти препараты дополнительно могут обладать противовоспалительным, антисептическим, анальгезирующим эффектами. К препаратам периферического действия относятся преноксидиазин, местные анестетики (лидокаин, дикаин, бензокаин), обволакивающие (лакрица, экстракт эвкалипта, глицерин).

Представителем группы ненаркотических противокашлевых препаратов центрального действия является бутамирата цитрат (Синекод, «Новартис», Швейцария). Синекод относится к неопиоидным противокашлевым средствам и не обладает наркотическими свойствами. Синекод избирательно воздействует на кашлевой центр, не вызывает угнетения дыхания, характеризуется отсутствием специфических эффектов, присущих опиоидным препаратам, вызывающим привыкание и зависимость.

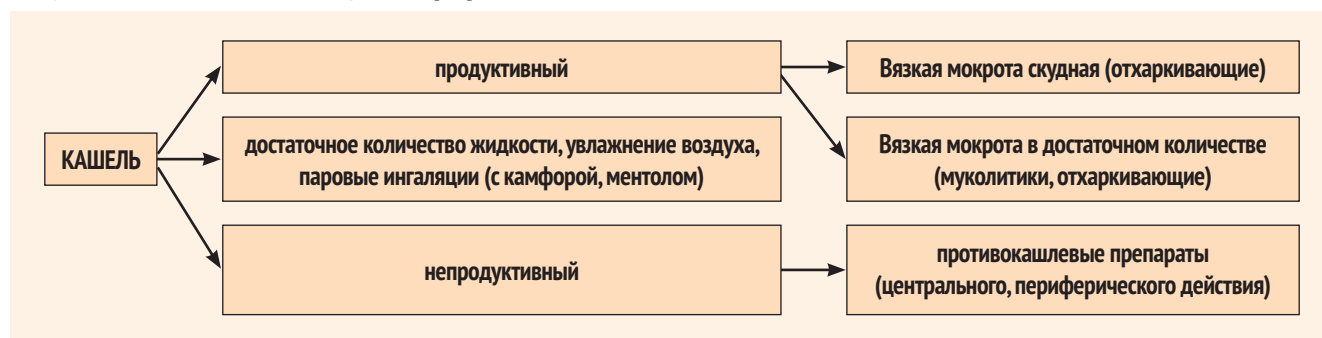
При его приеме отмечается минимальный риск развития побочных эффектов, в основном в виде кожной сыпи, тошноты, диареи, головокружения, которые обычно проходят самостоятельно и не требуют лечения [38]. Препарат не вызывает нарушений когнитивных функций, что особенно важно при выборе лечения у лиц пожилого возраста. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой эффективности Синекода в терапии непродуктивного кашля. Эффект при его назначении отмечается уже после первого применения [39]. Препарат также оказывает бронходилатирующее действие, способствует облегчению дыхания, улучшает показатели спирометрии и оксигенации крови. Синекод быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, измеряемые концентрации обнаруживаются в крови через 5–10 мин после приема, а максимальный уровень в плазме крови достигается в течение 1 ч. При повторном назначении его концентрация в крови остается линейной, кумуляции не наблюдается. Выведение метаболитов происходит в основном почками [40]. При нарушении функции почек Синекод применяется с осторожностью.

Бутамират имеет большой V_d в диапазоне 81–112 л (с поправкой на массу тела в кг), что позволяет индивидуализировать прием препарата у взрослых и детей. Сироп и капли для приема внутрь содержат в качестве подсластителей сахаринат и сорбитол, поэтому препарат можно назначать пациентам с сахарным диабетом [38]. Поскольку контролируемых клинических исследований у беременных и кормящих мам не проводилось, отсутствуют данные, проникает ли бутамират через плацентарный барьер и выделяется ли с грудным молоком, поэтому этим группам женщин прием препарата не рекомендован [41].

Синекод представлен в двух формах – в виде капель и сиропа. Минимальное количество побочных эффектов и низкий риск их развития позволяют использовать Синекод в лечении кашля у детей с 2 мес. Препарат обладает приятными органолептическими характеристиками, что очень важно в педиатрической практике. Для удобства применения у пациентов младенческого возраста препарат выпускается в форме капель с запахом ванили. Для детей с 3 лет препарат применяется в виде сиропа [38].

Одним из заболеваний с показаниями применения противокашлевых препаратов центрального действия является острый ларингит. Сухой, мучительный кашель при остром ларингите значительно снижает качество жизни, нарушает сон больного, может приводить к развитию осложнений со стороны голосовых связок – формированию в гортани ангиоматозных полипов, воздушных кист гортани, неспецифических гранулем и другим осложнениям, что негативно влияет на голосовые характеристики и особенно значимо для профессий, связанных с голосовыми функциями (учителя, преподаватели, вокалисты, политики и др.). Синекод, действуя на кашлевой центр, уменьшает выраженность кашля и предотвращает развитие осложнений, в т. ч. травматизацию голосовых связок. Эффективность Синекода отмечена в клиническом исследовании у больных с обострением хрониче-

● **Рисунок 2.** Алгоритм противокашлевой терапии [44]
 ● **Figure 2.** Antitussive therapy algorithm [44]



ского ларингита. На фоне приема Синекода отмечалось уменьшение интенсивности кашля и улучшение сна. Эффект наблюдался через 4 дня применения в составе комбинированного лечения, также была отмечена высокая безопасность препарата [42].

Синекод с успехом применяется при сухом кашле вирусной и бактериальной этиологии. Одним из примеров заболеваний с мучительным приступообразным сухим кашлем, продолжающимся до 3 мес., является коклюш. Экзогенный коклюшный токсин, вырабатываемый бактериальным возбудителем *Bordetella pertussis*, приводит к постоянному раздражению кашлевых рецепторов слизистой дыхательных путей и формированию доминантного очага возбуждения в кашлевом центре продолговатого мозга. Это приводит к развитию судорожных приступов кашля, которые сохраняются даже после элиминации бактерий и возникают при незначительных раздражителях (звук, яркий свет, испуг). Интенсивный продолжительный приступ кашля может заканчиваться рвотой, также для коклюша характерно развитие осложнений кашля: эмфиземы легких, средостения, подкожной клетчатки; апноэ; носовых кровотечений, кровоизлияния в склеру глаз и др. Кашель при коклюше входит в число показаний для применения Синекода [38].

Синекод проявил свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях не только при респираторных, но и при органических заболеваниях. Результаты наблюдения у 10 пациентов с папилломой подголосового отдела гортани и у 3 пациентов с раком подголосового отдела гортани выявили успешность Синекода в купировании мучительного кашля. Препарат назначался на этапе предоперационной подготовки при обследовании, в т. ч. ларингоскопии и бронхоскопии, а также в послеоперационном периоде и проявил высокую эффективность [42].

Для препарата Синекод характерен более выраженный, продолжительный и быстрый лечебный эффект по сравнению с противокашлевыми средствами на основе кодеина. Синекод эффективен в терапии как острого, так и хронического непродуктивного кашля любой этиологии, что позволяет его применять в лечении широкого ряда заболеваний, а также при проведении диагностических процедур респираторного тракта [43].

При заболеваниях, сопровождающихся продуктивным кашлем, применяют мукоактивные препараты муколити-

ческого и отхаркивающего действия. Показаниями к назначению мукоактивных препаратов являются острые и хронические заболевания с вязкой, трудноотделяемой мокротой (ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз и др.) [44, 45]. Алгоритм выбора противокашлевого препарата представлен на рис. 2.

Подходы к терапии кашлевого синдрома должны быть дифференцированными. При сильном сухом кашле, не выполняющем эвакуаторную функцию, ухудшающем качество жизни пациента и повышающем потенциальный риск развития осложнений, целесообразно назначение противокашлевых препаратов для торможения кашлевого рефлекса. Противокашлевые препараты имеют право на применение только в случае непродуктивного кашля. Их использование при наличии мокроты приводит к нарушению ее эвакуации и увеличению риска развития инфекции в нижних отделах дыхательных путей. При продуктивном кашле необходимо направить усилия лекарственной терапии на облегчение выведения мокроты, для чего применяются мукоактивные препараты. Нередко характер кашля меняется в различные периоды заболевания. Примером является острый бронхит, кашель при котором в первые сутки сухой, мучительный, а затем на 3–4-е сут. становится продуктивным. В случае применения на ранних этапах лечения острого бронхита противокашлевых препаратов необходима их своевременная отмена при появлении мокроты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе терапии кашля необходимо руководствоваться не только эффективностью, но и безопасностью лекарственных препаратов. Наибольшей противокашлевой эффективностью обладают препараты центрального действия. Однако проведенные исследования новых противокашлевых препаратов центрального действия показали, что они не всегда безопасны [24]. В то же время цитрат бутамирата (Синекод) проявил свою эффективность и безопасность не только в клинических исследованиях, но и в практической медицине в течение длительного периода его применения в терапевтической практике. 

Поступила / Received 26.08.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2020
 Принята в печать / Accepted 14.09.2020

Список литературы

- Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. Expert Cough Panel Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014;146(4):885–889. doi: 10.1378/chest.14-1485.
- Dicpinigaitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Canning B.J., Page C.P. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. doi: 10.1124/pr.111.005116.
- Grace M., Birrell M.A., Dubuis E., Maher S.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E₂ and bradykinin. *Thorax*. 2012;67:891–900. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201443.
- Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and Neurophysiology of Cough. *Chest*. 2014;146(6):1633–1648. doi: 10.1378/chest.14-1481.
- Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(Suppl. 3):iii1-iii15. doi: 10.1136/thx.2007.077370.
- Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
- Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–708. doi: 10.1001/jama.2020.0757.
- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>.
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–122. doi: 10.46234/ccdcw2020.032.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Mao L., Wang M., Chen S., Quanwei H., Chang J., Hong C. et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500.
- Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Баранов А.А., Баранова Н.Н., Брико Н.И., Васильева И.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Версия 7. М.; 2020. 166 с. Режим доступа: <http://profilaktika.su/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-koronavirus-2019-ncov/>.
- Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
- Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., Мазанкова Л.Н., Плавунов Н.Ф., Щелканов М.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.; 2020. 71 с. Режим доступа: <https://www.biosoil.ru/Research/Publication/19048>.
- Gedik A., Çakir E., Torun E., Demir A., Kuçukoc M., Erenberk U. et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;41:73. doi: 10.1186/s13052-015-0180-0.
- Karabel M., Kelekçi S., Karabel D., Gürkan M.F. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;8(2):152–159. doi: 10.1111/crj.12052.
- Deng H.Y., Luo W., Zhang M., Xie J.X., Fang Z.Y., Lai K.F. Initial empirical treatment based on clinical feature of chronic cough. *Clin Respir J*. 2016;10(5):622–630. doi: 10.1111/crj.12270.
- Lightdale J.R., Gremse D.A. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1684–e1695. doi: 10.1542/peds.2013-0421.
- Birring S.S., Kavanagh J., Lai K., Chang A.B. Adult and paediatric cough guidelines: Ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:137–144. doi: 10.1016/j.pupt.2015.01.007.
- Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.
- Chung K.F., Canning B., McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:76–80. doi: 10.1016/j.pupt.2015.08.009.
- Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S.B. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):414–422. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.
- Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S. et al. CICA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010;192(5):265–271. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20201760>.
- Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(3):253–259. doi: 10.1006/pupt.2002.0352.
- Krajnik M., Damps-Konstanska I., Gorska L., Jassem E. A portable automatic cough analyser in the ambulatory assessment of cough. *Biomed Eng Online*. 2010;9:17. doi: 10.1186/1475-925X-9-17.
- Spinou A., Birring S.S. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 7):S728–S734. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.08.
- Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A., Everett C.F., Wright C., Jackson J., Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):312–315. doi: 10.1164/rccm.200607-8920C.
- Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1583–1589. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
- Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M., Birring S.S., McEluff P., Gibson P.G. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149(3):639–648. doi: 10.1378/chest.15-1271.
- Zaccara G., Giovannelli F., Giorgi F., Franco V., Gasparini S., Benedetto U. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):811–817. doi: 10.1007/s00228-017-2245-z.
- Gardiner S.J., Chang A.B., Marchant J.M., Patsky H.L. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD011914. doi: 10.1002/14651858.CD011914.pub2.
- Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А. Кашляющий больной. *Consilium Medicum*. 2003;5(10):552–557. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_10/552.shtml.
- Орлова Н.В. Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2019;6(7):74–81. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
- Колосова Н.Г., Шаталина С.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2017;9(7):76–80. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
- Никифорова Г.Н. Синекод® – препарат выбора для лечения сухого кашля у детей и взрослых. *ПМЖ*. 2011;23(1):1436. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sinekod_preparat_vybora_dlya_lecheniya_suhogo_kashlya_u_detey_i_vzroslykh.
- Miko P. The use and safety of butamirate containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146(13):609–612. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15856625>.
- Plusa T. Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2017;43(254):69–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875973/>.
- Рябова М.А. Кашель: взгляд оториноларинголога. *Лечащий врач*. 2012;9(1):19–25. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/09/15435523>.
- Blaiss M.S., Dicpinigaitis P.V., Eccles R., Wingertzahn M.A. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1527–1538. doi: 10.1185/03007995.2014.1002558.
- Клячкина И.Л. Выбор лекарственных препаратов при продуктивном кашле. Болезни органов дыхания. *Consilium Medicum*. 2007;1(8):13–13. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/pulmo/07_01/8.shtml.
- Braga P.C., Allegra L.C. (eds.). *Drugs in Bronchial Mucology*. New York: Raven Press; 1989. 368 p. doi: 10.1164/ajrcm/140.4.1172.

References

- Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. Expert Cough Panel Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014;146(4):885–889. doi: 10.1378/chest.14-1485.
- Dicpinigaitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Canning B.J., Page C.P. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. doi: 10.1124/pr.111.005116.
- Grace M., Birrell M.A., Dubuis E., Maher S.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E₂ and bradykinin. *Thorax*. 2012;67:891–900. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201443.
- Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and Neurophysiology of Cough. *Chest*. 2014;146(6):1633–1648. doi: 10.1378/chest.14-1481.

5. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(Suppl. 3):iii1-iii15. doi: 10.1136/thx.2007.077370.
6. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
7. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–708. doi: 10.1001/jama.2020.0757.
8. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>.
10. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–122. 10.46234/ccdcw2020.032.
11. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
12. Mao L., Wang M., Chen S., Quanwei He., Chang J., Hong C. et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500.
13. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
14. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
15. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
16. Avdeyev S.N., Adamyan L.V., Baranov A.A., Baranova N.N., Briko N.I., Vasilyeva I.A. et al. *Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (2019-nCoV). Temporary guidelines*. Version 7. Moscow; 2020. 166 p. (In Russ.) Available at: <http://profilaktika.su/vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-koronavirus-2019-ncov/>.
17. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
18. Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V., Mazankova L.N., Plavunov N.F., Shchelkanov M.Yu. et al. *New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention*. Moscow; 2020. 71 p. (In Russ.) Available at: <https://www.biosoil.ru/Research/Publication/19048>.
19. Gedik A., Çakır E., Torun E., Demir A., Kuçukkoc M., Erenberk U. et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;41:73. doi: 10.1186/s13052-015-0180-0.
20. Karabel M., Kelekçi S., Karabel D., Gürkan M.F. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;8(2):152–159. doi: 10.1111/crj.12052.
21. Deng H.Y., Luo W., Zhang M., Xie J.X., Fang Z.Y., Lai K.F. Initial empirical treatment based on clinical feature of chronic cough. *Clin Respir J*. 2016;10(5):622–630. doi: 10.1111/crj.12270.
22. Lightdale J.R., Gremse D.A. Gastroesophageal reflux: management guideline for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1684–e1695. doi: 10.1542/peds.2013-0421.
23. Birring S.S., Kavanagh J., Lai K., Chang A.B. Adult and paediatric cough guidelines: Ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:137–144. doi: 10.1016/j.pupt.2015.01.007.
24. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.
25. Chung K.F., Canning B., McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:76–80. doi: 10.1016/j.pupt.2015.08.009.
26. Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S.B. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):414–422. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.
27. Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S. et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010;192(5):265–271. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20201760>.
28. Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(3):253–259. doi: 10.1006/pupt.2002.0352.
29. Krajnik M., Damps-Konstanska I., Gorska L., Jassem E. A portable automatic cough analyser in the ambulatory assessment of cough. *Biomed Eng Online*. 2010;9:17. doi: 10.1186/1475-925X-9-17.
30. Spinou A., Birring S.S. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 7):S728–S734. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.08.
31. Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A., Everett C.F., Wright C., Jackson J., Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):312–315. doi: 10.1164/rccm.200607-892OC.
32. Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1583–1589. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
33. Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M., Birring S.S., McEluff P., Gibson P.G. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149(3):639–648. doi: 10.1378/chest.15-1271.
34. Zaccara G., Giovannelli F., Giorgi F., Franco V., Gasparini S., Benedetto U. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):811–817. doi: 10.1007/s00228-017-2245-z.
35. Gardiner S.J., Chang A.B., Marchant J.M., Petsky H.L. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD011914. doi: 10.1002/14651858.CD011914.pub2.
36. Dvoretzkiy L.I., Didkovskiy N.A. Coughing patient. *Consilium Medicum*. 2003;5(10):552–557. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_10/552.shtml.
37. Orlova N.V. Management of cough in the review of current guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(6):74–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
38. Kolosova N.G., Shatalina S.I. Antitussive drugs in the practice of a pediatrician. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):76–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
39. Nikiforova G.N. Sinecod® is the drug of choice for the treatment of dry cough in children and adults. *RMZh = RMJ*. 2011;(23):1436. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sinecod_preparat_vybora_dlya_lecheniya_suhogo_kashlya_u_detey_i_vzroslykh.
40. Miko P. The use and safety of butamirate containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146(13):609–612. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15856625>.
41. Plusa T. Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation. *Pol Merkuri Lekarski*. 2017;43(254):69–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875973/>.
42. Ryabova M.A. Cough: the view of an otorhinolaryngologist. *Lechashchiy vrach*. 2012;(9):19–25. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/09/15435523>.
43. Blaiss M.S., Dicpinigaitis P.V., Eccles R., Wingertzahn M.A. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1527–1538. doi: 10.1185/03007995.2014.1002558.
44. Klyachkina I.L. Choice of medications for a productive cough. Diseases of the respiratory system. *Consilium Medicum*. 2007;(1):8–13. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/pulmo/07_01/8.shtml.
45. Braga P.C., Allegra L.C. (eds.). *Drugs in Bronchial Mucology*. New York: Raven Press; 1989. 368 p. doi: 10.1164/ajrcm/140.4.1172.

Информация об авторе:

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное 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

Information about the author:

Natalia V. Orlova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: vrach315@yandex.ru

Аллергический ринит в период пандемии коронавирусной инфекции: сложности диагностики и особенности терапии

О.В. Себекина✉, ORCID: 0000-0002-3508-9602, e-mail: sebekin1@mail.ru

Е.В. Передкова, ORCID: 0000-0002-3951-3810

Н.М. Ненашева, ORCID: 0000-0002-3162-2510

Ю.В. Гребенникова

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

Резюме

Аллергический ринит встречается в практике врачей разных специальностей. В ряде случаев возникают сложности при проведении дифференциальной диагностики ринита, постановке правильного диагноза и назначении адекватной терапии. Эпидемия COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. За короткий период, с января 2020 г., уже накоплено достаточно сведений об этиологии, особенностях клинических проявлений этого заболевания, разработаны методы диагностики, продолжают отрабатываться клинические подходы и схемы лечения. Пандемия совпала с последовательными сезонами палинации деревьев, злаковых и сорных трав. В начале пыльцевого сезона врачи были обеспокоены возможной сложностью дифференциальной диагностики аллергического ринита, проявлениями коронавирусной и других вирусных инфекций. В процессе наблюдения за пациентами накапливалось все больше данных, свидетельствующих об особенностях клинических характеристик COVID-19, гриппа, острых респираторных инфекций, сезонного аллергического ринита (риноконъюнктивита). Терапия должна быть направлена на общий контроль симптомов АР. За последние десятилетия разработана концепция фенотипирования (определение заболевания по его клиническим проявлениям) и эндотипирования (исходя из патофизиологических механизмов заболевания). Принадлежность АР у конкретного пациента к определенному фенотипу играет ключевую роль в выборе максимально эффективной терапии и требует персонализированного подхода к лечению. В статье приводятся часто задаваемые вопросы, касающиеся лечения АР в период пандемии COVID-19. Обсуждается роль интраназальных ГКС, которые являются самыми эффективными препаратами в терапии АР, что обусловлено их выраженным противовоспалительным действием и влиянием на все этапы патогенеза болезни. Мометазона фураат назальный спрей имеет самые широкие показания среди всех препаратов ИНГКС, зарегистрированных в нашей стране.

Ключевые слова: аллергический ринит, коронавирус, дифференциальная диагностика, мометазона фураат, COVID-19

Для цитирования: Себекина О.В., Передкова Е.В., Ненашева Н.М., Гребенникова Ю.В. Аллергический ринит в период пандемии коронавирусной инфекции: сложности диагностики и особенности терапии. *Медицинский совет.* 2020;(17):132–140. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-132-140.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Allergic rhinitis during a coronavirus pandemic: difficulties of diagnosis and features of therapy

Oksana V. Sebekina✉, ORCID: 0000-0002-3508-9602, e-mail: sebekin1@mail.ru

Elena V. Peredkova, ORCID: 0000-0002-3951-3810

Natalia M. Nenasheva, ORCID: 0000-0002-3162-2510

Yu.V. Grebennikova

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

Abstract

Rhinitis can be of various etiologies. More often it is an infectious process (bacterial, viral) or clinical manifestations of an immediate allergic reaction. Other factors that provoke the development of rhinitis, for example, irritating substances, a number of drugs, hormonal imbalance, neurovegetative dysfunction, viruses are known. Doctors of various specialties are familiar with allergic rhinitis (AR) in their practice. In a number of cases there can be some difficulties in the differential diagnosis of rhinitis, the correct diagnosis and the appointment of adequate therapy. The COVID-19 epidemic ("coronavirus disease 2019") has already been imprinted in the global history as an emergency of international importance. Scientific medical communities continue to study the characteristics of this epidemic, which is regarded by WHO as a pandemic. In a short period (from January 2020), there has been accumulated enough information about the etiology, features of the clinical manifestations of this disease, diagnostic methods have been developed, and clinical approaches and treatment regimens continue to be developed. The pandemic coincided with successive pollen seasons of trees, grasses and weeds. At the beginning of the pollen season, doctors were concerned about the possible difficulty in differential diagnosis of allergic rhinitis, manifestations of coronavirus and other viral infections. In the process of monitoring patients, more and more data has been accumulated, indicating the features of the clinical characteristics of COVID-19, influenza, acute respiratory infections, seasonal allergic rhinitis (rhinoconjunctivitis). Undoubtedly, information is still being accumulating and enriching day by day. AR is not only the most common form of rhinitis, but one of the most common diseases in children and adults. It is known about the pronounced negative effect of AR symptoms on the patient's quality of life: normal daily activity, cognitive functions, mood, sleep. The severity of AR symptoms varies from minimal clinical manifestations to severe.

Therapy should be directed towards the general control of AR symptoms. Over the past decades, the concept of phenotyping (definition of a disease by its clinical manifestations) and endotyping (based on the pathobiological mechanisms of the disease) has been developed. The belonging of AR in a particular patient to a certain phenotype plays a key role in choosing the most effective therapy and requires a personalized approach to treatment. The article provides frequently asked questions regarding AR treatment during the COVID-19 pandemic. The role of intranasal corticosteroids (InHCS), which are the most effective drugs in AR therapy, is discussed, due to their pronounced anti-inflammatory effect and influence on all stages of the pathogenesis of the disease. Mometasone furoate nasal spray has the widest indications among all InHCS drugs registered in our country.

Keywords: allergic rhinitis, coronavirus, differential diagnosis, mometasone furoate, COVID-19

For citation: Sebekina O.V., Peredkova E.V., Nenasheva N.M., Grebennikova Yu.V. Allergic rhinitis during a coronavirus pandemic: difficulties of diagnosis and features of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):132–140. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-132-140.

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

ВВЕДЕНИЕ

В течение многих лет АР находится в фокусе внимания самых разных специалистов: отоларингологов, аллергологов, педиатров, семейных врачей, врачей общей практики. Не меньшее внимание привлекает проблема неаллергического ринита. В мире за 1996–2006 гг. число больных с неаллергическим ринитом достигло более 400 млн человек [1], а в европейской популяции – более 25% [2]. В исследованиях по распространенности неаллергического ринита число больных в мире среди взрослых оценивается в 200 млн, 20 млн в США и 50 млн в Европе [3, 4]. У отоларингологов, аллергологов-иммунологов достаточно сведений об этиологии, патогенезе заболевания, алгоритмах диагностики ринитов. Есть четкое представление о ступенчатом лечении АР, основанном на принципах контроля. Аллергический ринит (АР) детально охарактеризован начиная с первой версии Международной программы «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma, ARIA), учрежденной рабочей группой ВОЗ в 1999 г., и последующих пересмотров, последний датируется 2020 г. [2, 5]. Однако не весь хронический ринит является аллергическим.

РАЗНООБРАЗИЕ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА И КЛАССИФИКАЦИЯ АР

Определить форму хронического ринита на основании только клинических симптомов практически невозможно, потому что такие проявления, как чихание, ринорея, затруднение носового дыхания, могут быть при разных типах ринита. В 2015 г. опубликованы документы PRACTALL, монографии Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), позже – позиционная статья EAACI (2017) [6, 7]. В этих документах обсуждаются сведения о неаллергическом рините, приводятся диагностические критерии, описываются варианты лечения.

В документе PRACTALL описываются фенотипы, эндотипы ринита, представлены подходы к диагностике и лечению заболевания с учетом конкретного типа ринита [8]. Для фенотипирования ринитов, как и других респираторных заболеваний, используются такие клинические параметры, как возраст, пол, этиология и основные механизмы развития, начало заболевания, его тяжесть, частота обо-

стрений, ответ на терапию, т. е. фенотип охватывает клинически значимые свойства болезни, но не раскрывает патофизиологические механизмы [8]. Эндотип определяет патогенетические механизмы заболевания [9, 10]. Выделяют три основных клинических фенотипа ринитов: АР, инфекционный ринит (ИР) и неаллергический неинфекционный ринит (НАНИР, или сокращенно НАР) (табл. 1).

● **Таблица 1.** Основные фенотипы ринита

● **Table 1.** Major phenotypes of rhinitis

Аллергический ринит	Связан с экспозицией аллергена, к которому пациент сенсибилизирован
Инфекционный ринит	Связан с инфекционными агентами
Неаллергический неинфекционный ринит	Вызван действием раздражителей (табачный дым), гастроэзофагеальным рефлюксом, гормональными нарушениями (гипотиреоз, беременность), действием лекарственных средств (бета-блокаторами, контрацептивами, НПВС, антидепрессантами, деконгестантами), нарушениями вегетативной нервной регуляции, идиопатическим ринитом (причина которого неизвестна)

Инфекционный ринит – это чаще всего вирусное заболевание, которое протекает остро, часто осложняется присоединением вторичной бактериальной инфекции [11–13].

В 2017 г. предложена классификация подтипов неаллергических неинфекционных ринитов, которая включает лекарственно-индуцированный ринит; гормональный ринит, профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирритантами), ринит пожилых людей; ринит, вызванный пищевыми продуктами/алкоголем; идиопатический ринит [6].

Отличительный признак АР – наличие иммунных механизмов в патогенезе. АР обусловлен IgE-опосредованной реакцией на экзоаллергены (пыльца растений, клещи домашней пыли, эпидермальные, профессиональные, лекарственные и инсектные аллергены). Его патофизиологические аспекты подробно описаны и изучены лучше, чем фенотипы и эндотипы любой другой формы хронического ринита [14].

АР по этиологическому паттерну традиционно подразделяют на «сезонный» и «круглогодичный».

Классификация АР согласно рекомендациям ARIA основана на длительности проявления симптомов и выделяет (интермиттирующий или персистирующий АР) – по тяжести симптомов, основанных на влиянии АР на качество жизни – легкое или умеренное/тяжелое течение.

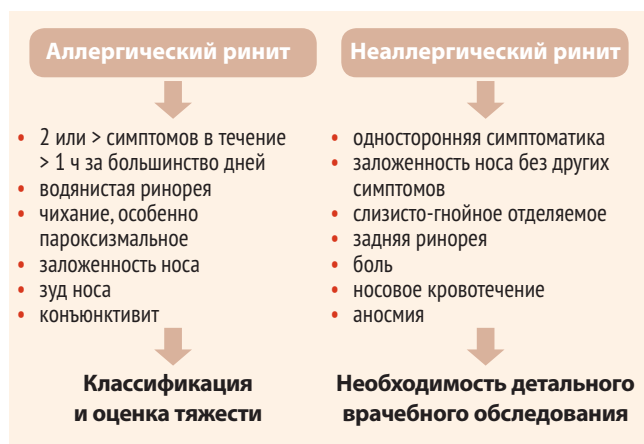
Персистирующий ринит характеризуется наличием симптомов как минимум 4 дня в неделю и 4 нед. в год, интермиттирующий – менее 4 дней в неделю или менее 4 нед. в году [14].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Доказана взаимосвязь ОРВИ с аллергической патологией верхних и нижних дыхательных путей. К сожалению, по сей день существует гиподиагностика аллергических заболеваний, в первую очередь АР, у лиц с частыми вирусными инфекциями, особенно в детском возрасте [15]. Повторные ОРВИ повышают риск хронических инфекций лор-органов (хронический тонзиллит, синусит, аденоидит). Часто отмечается обострение аллергических заболеваний на фоне вирусной инфекции. Иногда вирусные инфекции могут маскировать дебют аллергических проявлений, поэтому при сохранении симптомов острого ринита более 2 нед., частых однотипных рецидивах заболевания необходимо исключить наличие АР у пациента (*рис.*) [15].

● **Рисунок.** Дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического ринита

● **Figure.** Differential diagnosis of allergic and non-allergic rhinitis



Хорошо известны клинические симптомы АР: чихание, иногда приступообразное, ринорея (характерны светлые водянистые или бесцветные выделения), часто довольно обильные; выраженный зуд в носу, носоглотке; заложенность носа, вплоть до назальной обструкции. Для сезонного АР особенно характерно присоединение симптомов со стороны глаз: зуд и отек век, покраснение конъюнктивы, слезотечение, в тяжелых случаях блефароспазм. Нередко АР сопутствуют симптомы аллергической бронхиальной астмы (приступы удушья, свистящее дыхание, кашель); часто возникают утомляемость, проблемы со сном, когнитивные расстройства, снижается работоспособность, возможно, появляется головная боль, раздражительность. Все это приводит к значительному снижению качества жизни пациента. У больных с пыльцевой сенсибилизацией часто присоединяется перекрестная пищевая аллергия, которая может проявляться оральным аллерги-

ческим синдромом, бронхоспазмом, ангиоотеком, крапивницей, в тяжелых случаях анафилаксией.

Алгоритм дифференциальной диагностики АР включает оценку данных анамнеза, клинико-лабораторного, специфического аллергологического обследования, сопутствующей патологии. Для выявления причинно-значимого аллергена проводят специальные тесты – кожные пробы, определение специфического IgE в крови, при необходимости назальный провокационный тест. К дополнительным лабораторным методам относят исследование гемограммы, цитологии назального секрета. Выполняют переднюю риноманометрию, в ряде случаев – компьютерную томографию, рентгенографию придаточных пазух носа, эндоскопию.

Пандемия COVID-19 совпала с последовательными сезонами палинации деревьев, злаковых и сорных трав. В начале пыльцевого сезона врачи были обеспокоены возможной сложностью дифференциальной диагностики АР с проявлениями коронавирусной и других вирусных инфекций. Неясно было взаимное влияние этих патологий друг на друга. В процессе наблюдения за пациентами накапливалось все больше данных, свидетельствующих об особенностях клинических характеристик COVID-19, гриппа, острых респираторных инфекций, сезонного АР (риноконъюнктивита). В *табл. 2* представлена характеристика симптомов следующих заболеваний: COVID-19, острое респираторная инфекция, грипп, сезонный АР.

Некоторые симптомы у этих респираторных заболеваний схожи, но каждая из этих патологий имеет свои характерные черты, которые позволяют провести дифференциальную диагностику и выбрать правильную тактику ведения пациента.

Коронавирусы – большое семейство РНК-содержащих вирусов, являющихся возбудителями зоонозных инфекций, которые передаются между животными (циветтовые кошки, верблюды-дромадеры и др.) и людьми [16]. Коронавирусы были впервые выделены в 1975 г., в настоящее время их делят на 4 подсемейства (альфа, бета, дельта и гамма) и более 30 видов, список которых постоянно пополняется. Причина появления новых коронавирусов, вызывающих тяжелые и быстрораспространяющиеся заболевания, – спонтанные мутации. Поэтому все виды коронавирусов потенциально могут быть опасными для человека.

На долю коронавирусов может приходиться от 10 до 30% ежегодных случаев острых респираторных вирусных инфекций, которые вызывают у людей заболевания различной степени тяжести: от легкой простуды (первое описание случая острого ринита появилось в 1975 г.) до более тяжелых состояний. Источник этой инфекции – заболевшие и носители. Пути передачи – воздушно-капельный и контактно-бытовой, реализуемый через загрязненные коронавирусом предметы обихода. Выделение вируса SARS-CoV-2 от больного максимально в первые 1–3 сут. от начала болезни и может начинаться за 48 ч до начала заболевания. Выделение вируса обычно продолжается до 12 сут. (в легких и среднетяжелых случаях) и в течение > 2 нед. (в тяжелых случаях) [17]. Патогенез новой коронавирусной инфекции пока изучен недостаточно, постоянно появляются новые сведения. Многие респираторные виру-

● **Таблица 2.** Коронавирус (COVID-19): что нужно знать людям, страдающим астмой*

● **Table 2.** Coronavirus (COVID-19): what people with asthma need to know*

Симптомы	Коронавирус COVID-19 (симптомы от слабых до сильных). Аносмия и агевзия	Простуда (постепенное появление симптомов)	Грипп (бурное начало симптомов)	Сезонная аллергия (бурное начало симптомов)
Продолжительность симптомов	7–25 дней	< 14	7–14 дней	Несколько недель
Кашель	Часто (обычно сухой)	Часто (легкий)	Часто (обычно сухой)	Редко, если нет БА (обычно сухой)
Одышка	Иногда (зависит от тяжести)	Нет	Нет	Нет
Чихание	Нет	Часто	Нет	Часто
Ринорея и заложенность носа	Редко	Часто	Иногда	Часто
Боль в горле	Иногда	Часто	Иногда	Иногда (легкое)
Лихорадка	Часто	Короткий период	Часто	Нет
Слабость и усталость	Часто	Иногда	Часто	Иногда
Головная боль	Иногда	Редко	Часто	Иногда (связана с болью в ОНП)
Боль в теле	Иногда (зависит от тяжести)	Часто	Часто	Нет
Диарея	Иногда	Нет	Иногда у детей	Нет

* Coronavirus (COVID-19): What People With Asthma Need to Know. Available at: <https://community.aafa.org/blog/coronavirus-2019-ncov-flu-what-people-with-asthma-need-to-know>.

сы, как известно, вызывают более серьезные заболевания у людей с хроническими заболеваниями дыхательных путей, в т. ч. с бронхиальной астмой. В начале пандемии было непонятно, возникает ли более тяжелое течение заболевания COVID-19 у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями и бронхиальной астмой.

В соответствии с сегодняшними представлениями основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол. В результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [18].

SARS-CoV-2 использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) в качестве клеточного рецептора, как и SARS-CoV и коронавирус NL63. Более высокая экспрессия ACE2 увеличивает восприимчивость к SARS-CoV, что продемонстрировано в исследованиях *in vitro*. Проведены исследования, показавшие, что повышение экспрессии гена ACE2, выявленное у курящих, пациентов с диабетом и гипертонией, приводит к утяжелению течения заболевания COVID-19 [19].

Обнаруженное снижение экспрессии гена ACE2 в клетках дыхательных путей у пациентов с астмой и другими аллергическими заболеваниями позволяет не рассматривать аллергическую патологию в качестве фактора риска повышенной заболеваемости и тяжелого течения COVID-19 [19].

Концепция единого респираторного тракта подтверждается многочисленными свидетельствами, и, действительно, можно отметить выраженную корреляцию между симптомами аллергии в верхних и в нижних отделах дыхательных путей. Сопутствующий неконтролируемый

АР может негативно влиять на течение бронхиальной астмы, что может обусловить необходимость изменения тактики лечения АР.

В исследовании D. Jackson, W. Busse показано, что экспрессия ACE2 снижена в носовом эпителии детей с аллергической сенсibilizацией и аллергической астмой [19]. Экспрессия ACE2 снижается в назальном и бронхиальном эпителии пациентов с аллергией после провокации аллергеном. Получены данные, что экспрессия ACE2 была самой низкой у пациентов с высоким уровнем аллергической сенсibilizации и астмой. Важно отметить, что неатопическая астма не была связана со снижением уровня ACE2.

Учитывая, что ACE2 служит рецептором для SARS-CoV-2, полученные результаты позволяют предположить вероятность более низкого риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с аллергическими заболеваниями [19]. Однако эта гипотеза требует дополнительных исследований для подтверждения или опровержения.

Клиническая симптоматика COVID-19:

■ лихорадка, респираторные симптомы, симптомы интоксикации (пневмония и гипоксия) [20].

Клинические формы COVID-19:

■ бессимптомная;
■ легкая – поражение только верхних дыхательных путей, часто с развитием аносмии. Аносмия может быть единственным клиническим симптомом при легком течении COVID-19-инфекции;
■ среднетяжелая форма (пневмония без дыхательной недостаточности);
■ тяжелая (пневмония с развитием дыхательной недостаточности или появление инфильтратов в легких в виде «матового стекла», занимающих более 50% легких);
■ очень тяжелая (критическая) форма (пневмония, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность) [21].

К категории высокого риска летальности от COVID-19 следует отнести пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно с поражением сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом [22].

Пандемия COVID-19, начавшаяся с декабря 2019 г., продолжается, по-прежнему отмечается рост заболеваемости. Активное изучение этой инфекции позволяет получать все новые и новые данные о самом вирусе, патогенезе болезни, особенностях течения этой инфекции и взаимного влияния COVID-19 и сопутствующей патологии.

С момента первого опубликования от 10 января 2020 г. руководящих указаний ВОЗ для всех стран, касающихся коронавируса 2019-нCoV, информация постоянно обновляется по мере получения новых сведений о COVID-2019 [23].

Ученые из медицинского колледжа Университета Ульсан (University of Ulsan College of Medicine) в Сеуле сообщают, что пациенты с АР и астмой могут быть более склонны к заражению COVID-19 и развитию тяжелых заболеваний при заражении [24]. Полученные данные идут в разрез с имеющимися сведениями и требуют дальнейшего изучения.

В России выпущена 8-я версия Временных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Накопленный опыт позволяет без особых затруднений дифференцировать ринит, связанный с IgE-зависимой реакцией, и риниты вирусной этиологии, в т. ч. вызванные SARS-CoV-2.

Различия в этиологии и патогенезе ринитов (аллергического, инфекционного, в т. ч. вирусного) диктуют разные подходы к тактике ведения пациентов.

ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Цель лечения – полный контроль над симптомами АР, предотвращение прогрессирования симптомов ринита, профилактика бронхиальной астмы и развития осложнений (медикаментозного ринита, синуситов, синдрома постназального затека, среднего отита, нарушения сна, когнитивных функций).

Возникновение пандемии внесло свои коррективы в повседневную жизнь людей. Вынужденная самоизоляция привела к тому, что длительное пребывание в домашних условиях значительно уменьшило контакт пациентов с пыльцевыми аллергенами, но увеличило контакт с внутридомашними аллергенами. Ношение масок также уменьшило экспозицию пыльцевых аллергенов. В большей степени в период карантина пациенты подвергались влиянию бытовых (клещи домашней пыли) и эпидермальных аллергенов домашних животных. В этот период времени консультативная помощь пациентам оказывалась дистанционно.

Для лечения АР современная доказательная медицина предлагает:

■ Элиминацию причинно-значимого аллергена.

Степень тяжести и течение АР во многом определяются концентрацией аллергенов в окружающем воздухе, поэ-

тому элиминация аллергенов способствует не только уменьшению выраженности симптомов АР, но и потребности в медикаментозном лечении. Все возможные меры по уменьшению контакта с аллергеном должны быть предприняты как первый шаг в лечении АР. Особое внимание следует уделять элиминационным мероприятиям в тех случаях, когда существуют серьезные ограничения для фармакотерапии (беременные, кормящие женщины, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, спортсмены).

■ Фармакотерапию.

■ Аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

АСИТ – метод патогенетического лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, позволяющий изменить течение болезни. Эффективность АСИТ выражается в уменьшении или полном отсутствии симптомов в период естественной экспозиции аллергена. После АСИТ отмечается уменьшение продолжительности болезни, снижается потребность в медикаментах. АСИТ позволяет предупредить или отсрочить развитие БА, предупредить расширение спектра сенсибилизации у пациента.

■ Образовательные программы для пациентов.

Обучение пациентов способствует повышению приверженности терапии, что облегчает достижение контроля симптомов и повышение качества жизни.

Фармакотерапия

В национальных клинических рекомендациях по АР [14] и документе ВОЗ ARIA (2001–2010 гг.) рекомендуется принцип ступенчатой терапии в зависимости от формы и степени тяжести АР.

При легком течении АР назначают монотерапию неседативными антигистаминными препаратами (АГП) 2-го поколения, или антигистаминными препаратами местного действия, или препаратами кромогликата, или антилейкотриеновыми препаратами.

При среднетяжелом течении АР, а также отсутствии эффекта на первой ступени лечения назначаются топические (назальные) глюкокортикоиды.

При отсутствии эффекта рекомендуют увеличить дозу назальных глюкокортикоидов до максимально разрешенной [8].

В июне 2020 г. Michael C. Peters, Satria Sajuthi сообщили, что кортикостероиды, применяемые при лечении бронхиальной астмы, могут влиять на экспрессию генов *ACE2* или *TMPRSS2* в клетках мокроты. *TMPRSS2* – это трансмембранная протеаза, которая модифицирует белки-шипы (spike) у нескольких вирусов, включая SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV и грипп А и В, для стимуляции вирусной инфекции и распространения. Сходное увеличение обоих генов (*ACE2*, *TMPRSS2*) в одних и тех же подгруппах пациентов обеспечивает механизм двойного удара у них к инфекции SARS-CoV-2 и заболеваемости COVID-19. Были проанализированы данные по экспрессии генов *ACE2* и *TMPRSS2* в образцах индуцированной мокроты и проведено сравнение трех групп пациентов: первая группа – не принимавшие ИГКС, вторая – пациенты, получающие низкие и средние дозы, и третья – пациенты, принимавшие высокие дозы ИГКС. При анализе данных оказалось, что

уровни экспрессии *ACE2* и *TMPRSS2* были значительно ниже у пациентов с бронхиальной астмой, принимавших ИГКС, в отличие от пациентов, которые такого лечения не получали. Экспрессия *ACE2* и *TMPRSS2* опосредует инфицирование SARS-CoV-2 клеток легких пациента. Увеличение их экспрессии повышает восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и может привести к более тяжелому заболеванию COVID-19. Авторы сообщают о более низкой экспрессии *ACE2* и *TMPRSS2* в клетках мокроты у пациентов с астмой, принимающих ИГКС. Таким образом, полученные данные о снижении экспрессии генов *ACE2* и *TMPRSS2* в результате терапии ИГКС позволяют предположить, что использование топических ГКС не увеличивает риск заражения SARS-CoV-2 или заболеваемости COVID-19 [25], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Подходы к лечению АР в период пандемии COVID-19

Алгоритм терапии АР выстраивается в зависимости от интенсивности симптомов, превалирования отдельных клинических проявлений ринита и уровня контроля заболевания. Интраназальные глюкокортикостероиды (ИГКС) по-прежнему являются самой эффективной группой препаратов в достижении контроля АР. Они обладают выраженным противовоспалительным эффектом, т. к. действуют на все медиаторы аллергического воспаления. ИГКС эффективны в отношении всех симптомов АР, что делает их препаратами выбора у больных АР среднетяжелого и тяжелого течения, особенно в тех случаях, когда преобладает назальная обструкция.

Требования к современным ИГКС:

- быстрое наступление эффекта и длительность действия;
- воздействие на максимальное количество симптомов;
- безопасность;
- отсутствие системных побочных эффектов (низкая биодоступность);
- минимальный риск развития местных побочных эффектов.

Одной из главных характеристик ИГКС является терапевтический индекс – отношение общего балла эффективности к общему баллу побочных эффектов. Несмотря на то что безопасность и эффективность доказаны многочисленными исследованиями для всех используемых ИГКС, системный сбор и анализ данных позволяет дифференцировать препараты по клинически важным признакам. В проведенном анализе максимальный терапевтический индекс был получен для мометазона фууроата (ТИХ = 7), что указывает на высокую эффективность и низкий потенциал побочных эффектов [26]. Значимую роль для достижения клинического эффекта играет липофильность ИГКС. Высокая липофильность обеспечивает быстрое проникновение препарата в слизистую полости носа и достижение глюкокортикостероидного рецептора, что обеспечивает наступление клинического эффекта в минимальный временной интервал. Кроме того, высокая липофильность способствует длительному удержанию лекарственного средства в слизистой оболочке носа, что делает возможным применение препарата один раз в сутки. Максимальной липофильностью среди всех ИГКС обладает мометазона фууроат.

В отличие от других интраназальных кортикостероидов, данный препарат обладает высокой противовоспалительной активностью, обусловленной тропностью к эпителию слизистой оболочки полости носа и хорошей растворимостью в назальном секрете, наиболее быстрым развитием клинического эффекта, регистрируемым уже через 12 ч от начала приема. При этом длительное назначение мометазона фууроата не вызывает снижения его противовоспалительного эффекта с течением времени [27]. На клеточном уровне мометазона фууроат тормозит высвобождение медиаторов воспаления, повышает продукцию липомодулина – ингибитора фосфолипазы А. Фосфолипаза А обуславливает снижение высвобождения арахидоновой кислоты и, соответственно, угнетение синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты – циклических эндопероксидов, простагландинов. Данное вещество предупреждает краевое скопление нейтрофилов, что уменьшает образование воспалительного экссудата и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает процессы инфильтрации и грануляции, уменьшает воспаление за счет снижения образования субстанции хемотаксиса (влияние на поздние реакции аллергии), тормозит развитие аллергической реакции немедленного типа (обусловлено торможением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и снижением высвобождения из тучных клеток медиаторов воспаления), оказывая противовоспалительное, противоотечное и мембраностабилизирующее действие [27]. Высокий профиль безопасности мометазона фууроата обусловлен минимальным системным и местным побочным действием за счет самой низкой биодоступности среди ИГКС, составляющей 0,1%. Кроме того, установлено, что мометазона фууроат снижает экспрессию молекулы ICAM-1, обеспечивающей адгезию риновирусов к эпителиальной клетке, а также нарушает претранскрипционные механизмы в цикле развития вирусной инфекции [28].

Отсутствие изменений эндогенной секреции кортизола – важный критерий безопасности применения спрея мометазона фууроата (МФ), играющий значительную роль в нормальном функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [29, 30]. Оптимальный профиль безопасности спрея мометазона фууроат связан с отсутствием развития атрофических изменений в слизистой оболочке полости носа и сохранением двигательной активности мерцательного эпителия при длительном использовании препарата [29, 31].

ИГКС эффективны не только в отношении проявлений АР, но и сопутствующих глазных симптомов. Причины возникновения глазных симптомов при АР – прямое воздействие аллергена на конъюнктиву и рефлекторная реакция конъюнктивы в ответ на раздражение чувствительных нервных окончаний в полости носа. Высвобождение воспалительных медиаторов при аллергической реакции стимулирует тройничный ганглий, что приводит к вазодилатации, эритеме конъюнктивы, слезотечению, зуду. Данный рефлекс запускается при попадании аллергена в полость носа. Проведен метаанализ эффективности применения мометазона фууроата в форме назального спрея для облегчения глазных симптомов у пациентов с АР (с сезонным и

круглогодичным). Отмечено достоверное снижение интенсивности таких симптомов, как слезотечение, зуд и покраснение глаз, по сравнению с плацебо [32].

Мометазона фуруат в большей степени отвечает требованиям современного ИнГКС: быстрое наступление клинического эффекта, длительность действия 24 ч, действие на все симптомы АР и глазные симптомы, высокий уровень безопасности, который обеспечивается низкой биодоступностью, высокой липофильностью и минимальными местными побочными эффектами.

Мометазона фуруат назальный спрей имеет самые широкие показания среди всех препаратов ИнГКС, зарегистрированных в нашей стране:

■ Сезонный и круглогодичный АР у взрослых, подростков и детей с 2-летнего возраста.

■ Острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых, в т. ч. пожилого возраста, и подростков с 12 лет – в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении антибиотиками.

■ Профилактическое лечение сезонного АР среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за две-четыре недели до предполагаемого начала сезона пыления).

■ Полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет).

■ Острый риносинусит с легкими и умеренно выраженными симптомами без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов в возрасте 12 лет и более.

Перечисленные характеристики МФ и широкие показания для назначения дают возможность практикующему врачу без опасений применять препарат пациентам с АР в период эпидемий респираторных вирусных инфекций, включая новую коронавирусную инфекцию.

Особенности респираторных вирусных инфекций и коронавирусной инфекции у пациентов с аллергическими заболеваниями. Часто задаваемые вопросы:

1. *Являются ли пациенты с аллергическими заболеваниями группой риска по инфицированию и более тяжелому течению COVID-19?*

Пациенты с аллергическими заболеваниями, как правило, не подвержены большому риску развития коронавирусной инфекции и более серьезным осложнениям COVID-19, чем население в целом. Исключением могут быть более тяжелые случаи астмы с недостаточным контролем.

2. *Следует ли изменить или отменить назначенную фармакотерапию по поводу респираторного аллергического заболевания?*

Основными средствами лечения респираторной аллергии являются антигистаминные и антилейкотриеновые препараты, интраназальные кортикостероиды при рините и ингаляционные кортикостероиды при астме. Лечение этими препаратами должно быть продолжено во время эпидемии COVID-19, чтобы сохранить контроль над аллергическими респираторными заболеваниями. Особенно важен контроль у пациентов с БА, поэтому следует продолжить, а при необходимости увеличить дозу ингаляционных кортикостероидов и комбинированных препаратов.

3. *Может ли продолжаться АСИТ во время пандемии COVID-19 или следует приостановить иммунотерапию аллергенами?*

В случае вирусной или бактериальной инфекции с такими симптомами, как лихорадка, кашель или ухудшение общего самочувствия, СЛИТ следует приостановить и продолжить при нормализации состояния после консультации с врачом. Это также относится к COVID-19-инфекции. Возобновление СЛИТ после перенесенной COVID-19 следует проводить после консультации врача, назначившего лечение.

При подкожной АСИТ целесообразно увеличение интервала до верхнего предела разрешенного времени, что снижает частоту посещений пациентом медицинского учреждения. Рекомендуется связаться с пациентом по телефону перед посещением медицинского учреждения, чтобы убедиться, что у него нет симптомов острого инфекционного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические риниты характеризуются фенотипической и эндотипической гетерогенностью, имеют разную степень тяжести, требуют дифференцированного подхода в выборе стратегии лечения. Разработаны современные алгоритмы диагностики и терапии АР. Течение заболевания со временем может меняться (степень тяжести ринита, фаза течения, появление неназальных симптомов), что требует пересмотра лечения в соответствии с принципами ступенчатой терапии АР. Важную роль в достижении контроля ринита играют ИнГКС. Мометазона фуруат, обладая самым высоким терапевтическим индексом среди ИнГКС, имеет широкий спектр показаний и занимает особое место в терапии ринитов.

Весна и лето 2020 г. уникальны тем, что проявление аллергии на пыльцу совпало с пандемией COVID-19. Конкретные рекомендации по лечению аллергических заболеваний в эпоху COVID-19 должны учитывать сходства и различия в клинике АР и коронавирусной инфекции. Ранние легкие симптомы COVID-19 можно спутать с проявлениями АР, или они могут сопутствовать ему. Адекватная терапия АР особенно важна в этот период времени, поскольку неконтролируемое течение аллергического заболевания может привести к более тяжелому течению вирусной инфекции. Фармакотерапия АР не является фактором, утяжеляющим течение заболевания, вызванного COVID-19, в т. ч. интраназальные, а при сопутствующей бронхиальной астме и ингаляционные глюкокортикостероиды. Аллергическое заболевание дыхательных путей, вероятно, не является фактором риска более тяжелого заболевания COVID-19, особенно при условии контролируемого течения. Контроль АР и сопутствующей бронхиальной астмы особенно важен в период эпидемий респираторных вирусных инфекций, включая пандемию SARS-CoV-2.



Поступила / Received 15.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2020
Принята в печать / Accepted 12.10.2020

- Cruz A.A., Camargos P.A., Urrutia-Pereira M., Stelmach R. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) Brazil success case: overcoming barriers. *J Thorac Dis.* 2018;10(1):534–538. doi: 10.21037/jtd.2018.01.40.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2 LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl. 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- Blaiss M.S. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(5):375–380. doi: 10.2500/aap.2010.31.3329.
- Bousquet J., Fokkens W., Burney P., Durham S.R., Bachert C., Akdis C.A. et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2 LEN paper. *Allergy.* 2008;63(7):842–853. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01715.x.
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C. et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2017;72(11):1657–1665. doi: 10.1111/all.13200.
- Akdis C.A., Hellings P.W., Agache I. (ed.). *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015, pp. 232–233. Available at: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/140934/1/GlobalAtlasAllergy.pdf>.
- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACALL report. *Allergy.* 2015;70(5):474–494. doi: 10.1111/all.12573.
- Sin B., Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(1):106–114. 10.1513/pats.201008-057RN.
- Wilson K.F., Spector M.E., Orlandi R.R. Types of rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):549–559. doi: 10.1016/j.otc.2011.03.016.
- Rondón C., Doña I., López S., Campo P., Romero J.J., Torres M.J. et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* 2008;63(10):1352–1358. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01695.x.
- Rondón C., Romero J.J., López S., Antúnez C., Martín-Casañe E., Torres M.J. et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):899–905. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.006.
- Powe D.G., Huskisson R.S., Carney A.S., Jenkins D., McEuen A.R., Walls A.F., Jones N.S. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy.* 2004;59(2):204–212. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00315.x.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации.* М.; 2019. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/471.html.
- Ревакина В.А., Дайхес Н.А., Фенне Н.А. *РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините.* М.: Оригинал-макет; 2015. 80 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/029_2015.pdf.
- Klompas M., Branson R., Eichenwald E.C., Greene L.R., Howell M.D., Lee G. et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(8):915–936. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25026607>.
- Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491–494. doi: 10.1002/jmv.25709.
- Никифоров В.В., Суранова Т.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины.* 2020;(2):24–28. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
- Jackson D., Busse W., Bacharier L.B., Togias A., Gern J.E., Altman M.C. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Rochweg B., Alhazzani W., Gibson A., Ribic C.M., Sindi A., Heels-Ansdell D. et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1561–1571. doi: 10.1007/s00134-015-3794-1.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- Rochweg B., Alhazzani W., Sindi A., Heels-Ansdell D., Thabane L., Fox-Robichaud A. et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(5):347–355. doi: 10.7326/M14-0178.
- Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Kim S.Y., Yon D.K. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):790–798. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
- Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T. et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83–90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
- Рязанцев С.В., Артюшкин С.А., Будковская М.А., Артемьева Е.С. Место топических кортикостероидов в терапии аллергического ринита. *Медицинский совет.* 2018;(8):72–76. doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-72-76.
- Федоскова Т.Г., Носуля Е.В., Ненашева Н.М. Новое слово в лечении аллергического ринита. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;(28):14–20. Режим доступа: <https://umedp.ru/magazines/effektivnaya-farmakoterapiya/>.
- Rossi O., Massaro I., Caminati M., Quecchia C., Fassio F., Heffler E., Canonica G.W. Escaping the trap of allergic rhinitis. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):17. doi: 10.1186/s12948-015-0023-y.
- Рязанцев С.В., Будковская М.А., Артемьева Е.С., Хамгушкева Н.Н. Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания. *Медицинский совет.* 2019;(20):13–18. doi: <https://doi.org/10.17116/rostrino201725154-59>.
- Савватеева Д.М., Кочетков П.А., Лопатин А.С. Влияние хирургического и медикаментозного лечения на обонятельную функцию у пациентов с полипозным риносинуситом. *Вестник оториноларингологии.* 2012;77(2):31–35. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201226>.
- Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Шварц Г.Я. Интраназальные глюкокортикостероиды в терапии риносинусита: фокус на мометазона фуроат. *Вестник оториноларингологии.* 2016;81(5):59–66. doi: 10.17116/otorino201681559-66.
- Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2011;66(5):686–693. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x.
- Akdis C.A., Hellings P.W., Agache I. (ed.). *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015, pp. 232–233. Available at: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/140934/1/GlobalAtlasAllergy.pdf>.
- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACALL report. *Allergy.* 2015;70(5):474–494. doi: 10.1111/all.12573.
- Sin B., Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(1):106–114. 10.1513/pats.201008-057RN.
- Wilson K.F., Spector M.E., Orlandi R.R. Types of rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):549–559. doi: 10.1016/j.otc.2011.03.016.
- Rondón C., Doña I., López S., Campo P., Romero J.J., Torres M.J. et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* 2008;63(10):1352–1358. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01695.x.

References

12. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casañez E, Torres MJ. et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):899–905. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.006.
13. Powe D.G., Huskisson R.S., Carney A.S., Jenkins D., McEuen A.R., Walls A.F., Jones N.S. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy*. 2004;59(2):204–212. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00315.x.
14. Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Ilina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2019. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/471.html.
15. Revyakina V.A., Daikhes N.A., Geppe N.A. *RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm for childhood allergic rhinitis*. Moscow: Original-maket; 2015. 80 p. (In Russ.) Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-029_2015.pdf.
16. Klompas M., Branson R., Eichenwald E.C., Greene L.R., Howell M.D., Lee G. et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8):915–936. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25026607>.
17. Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(5):491–494. doi: 10.1002/jmv.25709.
18. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
19. Jackson D., Busse W., Bacharier L.B., Togias A., Gern J.E., Altman M.C. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
20. Guan WJ., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
21. Rochwerf B., Alhazzani W., Gibson A., Ribic C.M., Sindi A., Heels-Ansdell D. et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1561–1571. doi: 10.1007/s00134-015-3794-1.
22. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
23. Rochwerf B., Alhazzani W., Sindi A., Heels-Ansdell D., Thabane L., Fox-Robichaud A. et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):347–355. doi: 10.7326/M14-0178.
24. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Kim S.Y., Yon D.K. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):790–798. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
25. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T. et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):83–90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
26. Ryazantsev S.V., Artuyshkin S.A., Budkovaya M.A., Artemyeva E.S. Place of topical corticosteroids in therapy of allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;8(7):72–76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-72-76.
27. Fedoskova T.G., Nosulya E.V., Nenasheva N.M. A new word in the treatment of allergic rhinitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;28:14–20. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/magazines/effektivnaya-farmakoterapiya/>.
28. Rossi O., Massaro I., Caminati M., Quecchia C., Fassio F., Heffler E., Canonica G.W. Escaping the trap of allergic rhinitis. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):17. doi: 10.1186/s12948-015-0023-y.
29. Ryazantsev S.V., Budkovaya M.A., Artemyeva E.S., Khamgushkeeva N.N. Rhinosinusitis with nasal polyps: main aspects of anti-relapse therapy and recovery of nasal breathing. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;20(2):13–18. (In Russ.) doi: 10.17116/roslino201725154-59.
30. Savvateeva D.M., Kochetkov P.A., Lopatin A.S. The influence of the surgical and medicinal treatment on the olfactory function inpatients presenting with polypous rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;77(2):31–35. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201226>.
31. Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Shvarts G.Ya. The use of intranasal glucocorticosteroids in the treatment of rhinosinusitis: Focus on mometasone furoate. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(5):59–66. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201681559-66.
32. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66(5):686–693. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x.

Информация об авторах:

Себекина Оксана Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры 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: sebekin1@mail.ru

Передкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры 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

Ненасева Наталия 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

Гребенникова Юлия Владимировна, клинический ординатор кафедры 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

Information about the authors:

Oksana V. Sebekina, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sebekin1@mail.ru

Elena V. Peredkova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Natalia M. Nenasheva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Yuliya V. Grebennikova, Resident Physician, Department of Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia