

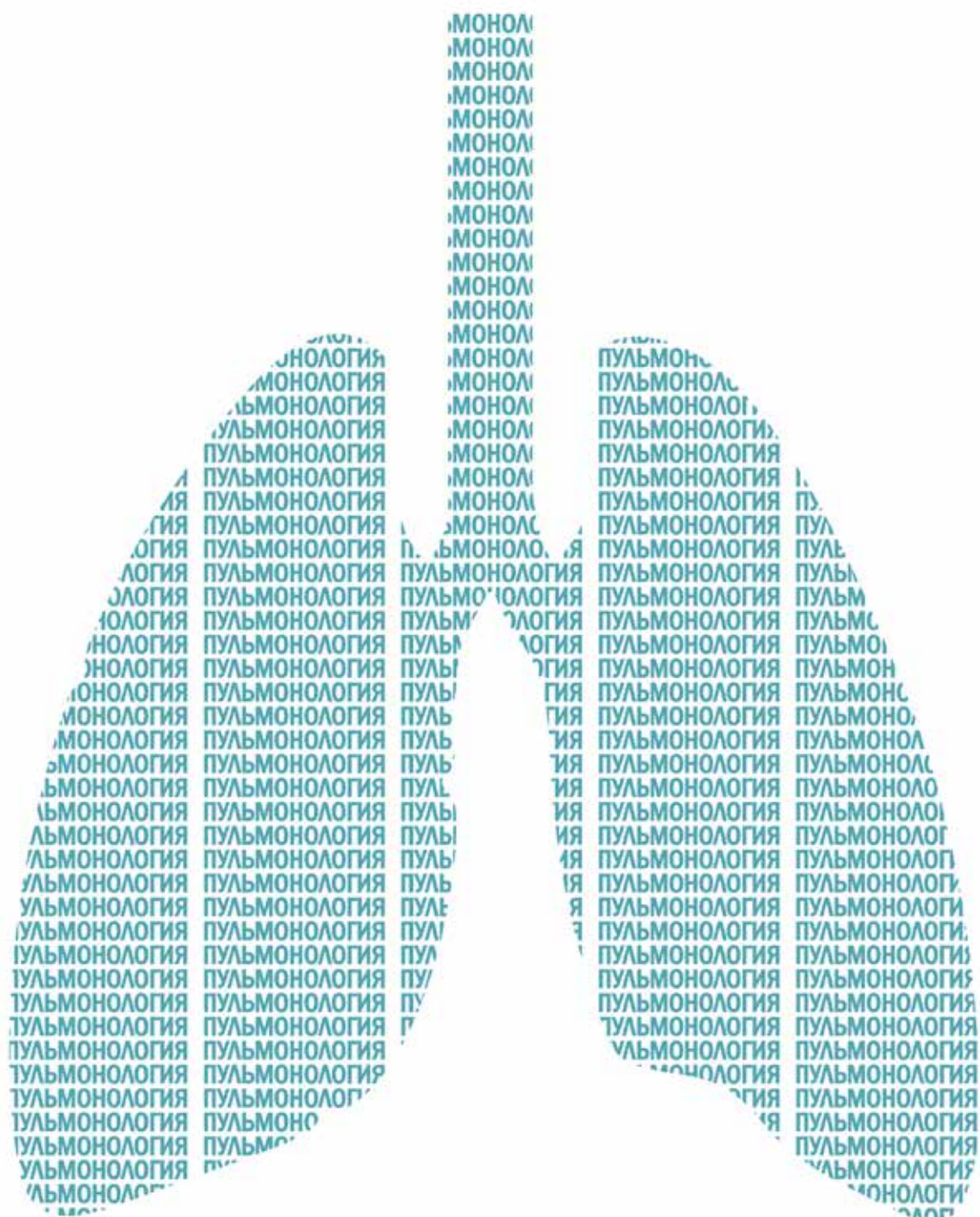


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | № 16

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Янина
Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д.71, стр. 10
remedium@remedium.ru

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

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 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. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»

Адрес: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 25 октября 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2021

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 разме-
щается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи
переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2021
№2	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2021
№3	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2021
№4	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2021
№5	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2021
№6	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2021
№7	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	30.04.2021
№8	Дерматология/косметология <i>Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	31.05.2021
№9	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2021
№10	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2021
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2021
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2021
№13	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2021
№14	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2021
№15	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2021
№16	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2021
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2021
№18	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	30.11.2021
№19	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2021
№20	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2021
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2021

**Founder and publisher:**
REMEDIIUM GROUP LLC**Editor in Chief:**Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.**Editorial office:****Responsible to sign-off:** Irina Filippova**Editorial team:** Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Yulia Cherednichenko,
Natalya Shpynova**Executive Secretary:** Mariya Panarina**Correctors:** Sergey Palilov, Yanina Shapovalova,
Svetlana Shvedova**Promotion and Distribution Department:**Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru**Cover Author:** Vladimir Tsesler©**Address of the founder and editorial office:**71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, 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:<https://remedium.ru>**Website of the journal:**<https://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.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.Russian Post Catalog – subscription
index П5802Included 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. Reproduction of materials is allowed
under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.Printing house "Graphica" Ltd.: 5, Novolesnaya St.,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on October 25, 2021.

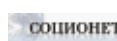
The circulation is 40,000 copies. Free market price.

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	28.02.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	31.03.2021
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	31.03.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	
№8	Dermatology/Cosmetology	31.05.2021
	<i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	
№9	Oncology	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
	<i>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
№10	Neurology/Rheumatology	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№11	Pediatrics	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№12	Polyclinic	31.07.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Pulmonology	31.10.2021
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№17	Pediatrics	31.10.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№18	Otorhinolaryngology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
	<i>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
№21	Polyclinic	30.12.2021
	<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 им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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

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

Иван Ван ден Плас (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*)

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

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

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

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

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

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*)

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

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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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*)

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 RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial review board:

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

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

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

S.V. Ryazantsev, Dr. 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 (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. 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. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

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

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

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

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

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

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

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

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

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

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

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

Содержание

Новости. Открытия и события..... 9

Актуальное в пульмонологии

Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В.
Повышение приверженности к лечению у больных
хронической обструктивной болезнью легких при
использовании фиксированной тройной комбинации 10

Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Камелева А.А.,
Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д.
Омализумаб и модификация естественного течения
бронхиальной астмы 17

Демко И.В., Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапошина А.Ю.,
Гордеева Н.В.
Клинический опыт применения будесонида/формотерола
у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких 26

Архипов В.В.
Респимат как новый стандарт устройства
для ингаляционной терапии 32

Синопальников А.И.
Фармакотерапевтическая стратегия ведения больных ХОБЛ:
фокус на «двойные» бронходилататоры 38

Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В.,
Ищенко О.П., Егоров С.А., Окулова Д.Н., Смольников Н.С.,
Авдеева А.И.
Оценка показателей качества жизни
и роли приверженности в достижении контроля
при бронхиальной астме тяжелого течения 45

Синопальников А.И.
Комбинированная терапия ингаляционными
глюкокортикостероидами и длительно действующими
β2-агонистами больных бронхиальной астмой:
проблема выбора 52

COVID-19

Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б.,
Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Иванов В.В., Минаков А.А.
Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему
(обзор литературы) 60

Стуликова И.Ю., Цветкова А.В., Конева Е.С.,
Шаповаленко Т.В.
Клинический случай применения ингаляционной
сурфактант-терапии при тяжелой COVID-19-ассоциированной
пневмонии на 2-м этапе реабилитационного лечения 78

Титова О.Н., Кузубова Н.А., Слярова Д.Б., Александров А.Л.,
Егорова Н.В.
Эффективность применения комбинированного средства
7%-го гипертонического раствора хлорида натрия
и 0,1%-го гиалуроната натрия у больных хронической
обструктивной болезнью легких, перенесших новую
коронавирусную инфекцию (COVID-19) 85

Костина Е.М., Трушина Е.Ю., Орлова Е.А.
Оптимизация терапии больных бронхиальной астмой
в условиях коронавирусной инфекции 92

Лазарева Н.Б.
Грипп в эпоху COVID-19: принципы современной
фармакотерапии 100

Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А.,
Литвинов А.П.
Однофотонная эмиссионная томография легких
в диагностике коагулопатии у пациентов
в постковидном периоде 110

Карноух К.И., Лазарева Н.Б.
Анализ потребления антибактериальных средств
на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара 118

Лекарева И.В., Емельянова А.Л., Калинина Е.В.,
Бабаева А.Р., Щербинина Е.В.
Коронавирусная пневмония у пациентов
с трансплантированной почкой: что показал
собственный клинический опыт 129

Туберкулез

Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Кудлай Д.А.,
Пахлавонина А.Д., Сокольская Е.А., Наконечная С.Л.
Эффективность и безопасность схемы химиотерапии
с включением бедаквилина у детей
с лекарственно-устойчивым туберкулезом 138

Баронова О.Д., Аксенова В.А., Барышникова Л.А.,
Кудлай Д.А., Наконечная С.Л.
Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков,
имеющих положительные результаты кожной пробы
с аллергеном туберкулезным рекомбинантным 147

Муковисцидоз

Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Шадрин В.В.
Гипертонический раствор в терапии
больных муковисцидозом в Российской Федерации 156

Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Хачиян М.М., Янкина Г.Н.,
Николаева Е.Д.
Особенности течения и эрадикации полирезистентной
инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе:
клиническое наблюдение 166

Рациональная фармакотерапия

Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А.,
Середа В.П., Минаков А.А.
Тройная терапия в едином ингаляторе
при хронической обструктивной болезни легких:
клинические исследования и клиническое наблюдение
(реальная практика) 174

Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И.
Дупилумаб: основные аспекты применения
при T2-опосредованных заболеваниях 186

Передельская М.Ю., Ненашева Н.М., Передельский Ю.А.,
Себекина О.В.
Выбор терапии у курящих пациентов
с бронхиальной астмой 197

Лалидус Н.И.
Кашель. Место фитотерапии в лечении 204

Диссертант

Терещенко С.Ю., Малинчик М.А., Смольникова М.В.
Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого
воздуха при бронхиальной астме 212

Content

News, discoveries and events 9

Actual in pulmonology

Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Shulzhenko L.V.
 Increased treatment adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease when using a fixed triple combination 10

Kniajeskaia N.P., Anaev E.H., Belevskiy A.S., Kameleva A.A., Savoshkina E.V., Kirichenko N.D.
 Omalizumab and modification of bronchial asthma natural course 17

Demko I.V., Mamaeva M.G., Sobko E.A., Kraposhina A.Y., Gordeeva N.V.
 Clinical experience of using formoterol/budesonid in patients with chronic obstructive pulmonary disease 26

Arkhipov V.V.
 Respimat as a new standard for inhalation therapy devices. 32

Sinopalnikov A.I.
 Pharmacotherapeutic strategy for COPD patients: focus on dual bronchodilators 38

Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Ischenko O.P., Egorov S.A., Okulova D.N., Smolnikov N.S., Avdeeva A.I.
 Assessment of life quality indicators and the role of commitment in achieving control in severe bronchial asthma. 45

Sinopalnikov A.I.
 Combined therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting β_2 -agonists in patients with bronchial asthma: the problem of choice 52

COVID-19

Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Patsenko M.B., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Ivanov V.V., Minakov A.A.
 Viral pneumonia: a new look at an old problem (review) 60

Stulikova I.Yu., Tsvetkova A.V., Koneva E.S., Shapovalenko T.V.
 Clinical case of nebulized surfactant therapy for severe COVID-19-associated pneumonia at the 2nd stage of rehabilitation treatment 78

Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Aleksandrov A.L., Egorova N.V.
 The effectiveness of combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas in patients with chronic obstructive pulmonary disease who have suffered a new coronavirus infection 85

Kostina E.M., Trushina E.Yu., Orlova E.A.
 Optimization of therapy of patients with bronchial asthma in conditions of coronavirus infection. 92

Lazareva N.B.
 Influenza in the COVID-19 era: principles of modern pharmacotherapy. 100

Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Litvinov A.P.
 Single-photon emission tomography of the lungs in the diagnosis of coagulopathy in patients in the postcovid period. 110

Karnoukh K.I., Lazareva N.B.
 Analysis of the antibiotic consumption on the backdrop of the COVID-19 pandemic: hospital level 118

Lekareva I.V., Emelianova A.L., Kalina E.V., Babaeva A.R., Scherbinina E.V.
 Coronavirus pneumonia in kidney transplant recipients: current evidence from own clinical experience. 129

Tuberculosis

Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pakhlavonova A.D., Sokolskaya E.A., Nakonechnaya S.L.
 Efficacy and safety of regimen containing bedaquiline in children with drug-resistant tuberculosis 138

Baronova O.D., Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nakonechnaya S.L.
 Predictors of tuberculosis infection among children and adolescents with positive results of a skin test with recombinant TB allergen 147

Cystic fibrosis

Kondatyeva E.I., Sherman V.D., Shadrina V.V.
 Hypertonic saline in the treatment of patients with cystic fibrosis in Russian Federation 156

Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Khachiyan M.M., Yankina G.N., Nikolaeva E.D.
 Features of the course and eradication of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: clinical case 166

Rational pharmacotherapy

Salukhov V.V., Kryukov E.V., Kharitonov M.A., Sereda V.P., Minakov A.A.
 Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice) 174

Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I.
 Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases 186

Peredelskaya M.Yu., Nenasheva N.M., Peredelskiy Yu.A., Sebekina O.V.
 Selection of therapy in smoking patients with bronchial asthma 197

Lapidus N.I.
 Cough. The place of herbal medicine in treatment. 204

Dissertant

Tereshchenko S.Yu., Malinchik M.A., Smolnikova M.V.
 Inflammatory markers in exhaled breath condensate in bronchial asthma 212

Повышение приверженности к лечению у больных хронической обструктивной болезнью легких при использовании фиксированной тройной комбинации

Е.В. Болотова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

А.В. Дудникова¹✉, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Л.В. Шульженко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Резюме

Введение. Низкая приверженность к лечению существенно повышает вероятность развития осложнений, что приводит к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение.

Цель. Изучить приверженность и эффективность лечения у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ, группа D) при использовании фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуроата (Треледжи Эллипта).

Материал и методы. В исследование были включены 26 пациентов мужского пола с ХОБЛ тяжелой степени с частыми обострениями (группа D). Всем пациентам была рекомендована терапия фиксированной тройной комбинацией вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуроата. Наблюдение за больными осуществлялось на протяжении 12 мес., фиксировались следующие конечные точки: госпитализация в связи с обострением ХОБЛ, прогрессирование ХОБЛ (снижение ОФВ1), смерть пациента. Кроме того, оценивались динамика приверженности к лечению, количество баллов САТ-теста, уровень депрессии по шкале Бека.

Результаты. Через 6 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуроата выявлено улучшение приверженности к лечению в виде снижения доли неприверженных пациентов с ХОБЛ на 15,3% и увеличения доли приверженных к терапии пациентов на 7,7%; статистически значимо снизилась средняя частота обострений, эта динамика сохранилась к 12-му месяцу наблюдения. Через 12 мес. у пациентов с ХОБЛ обнаружены статистически значимое снижение доли не приверженных к лечению и статистически значимое увеличение доли приверженных к лечению больных ХОБЛ; выявлено статистически значимое снижение частоты выраженной депрессии у больных ХОБЛ; обнаружено статистически значимое снижение доли пациентов с выраженным и умеренным влиянием ХОБЛ на качество жизни.

Вывод. Результаты нашего исследования подтвердили точку зрения, согласно которой приверженность играет существенную роль в эффективности лечения больных ХОБЛ, а использование фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуроата помогает ее повысить.

Ключевые слова: хронические респираторные заболевания, длительная терапия, фиксированная комбинация лекарственных средств, вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фуроат, приверженность к лечению

Для цитирования: Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В. Повышение приверженности к лечению у больных хронической обструктивной болезнью легких при использовании фиксированной тройной комбинации. *Медицинский совет.* 2021;(16):10–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-10-16>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Increased treatment adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease when using a fixed triple combination

Elena V. Bolotova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova¹✉, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Larisa V. Shulzhenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

Introduction. Poor medication adherence significantly increases the likelihood of complications, which leads to a decrease in quality of life (QoL) in patients and an increase in treatment costs.

Goal. To study the adherence and effectiveness of treatment in COPD patients (group D) using a fixed triple combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate (FF/UMEC/VI).

Material and methods. The study included 26 male patients with severe COPD with frequent exacerbations (group D). All patients were recommended therapy with a fixed triple combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate (FF/UMEC/VI). Patients were monitored for 12 months, and the following endpoints were recorded: hospitalization due to exacerbation of COPD, progression of COPD (decrease in FEV1), and death of the patient. In addition, the dynamics of treatment adherence, the number of SAT test scores, and the level of depression on the Beck scale were evaluated.

Results. After 6 months of taking a fixed triple combination of FF/UMEC/VI, there was an improvement in treatment adherence in the form of a 15.3% decrease in the proportion of non-committed patients with COPD and an increase in the proportion of patients committed to therapy by 7.7%; the average frequency of exacerbations significantly decreased, this dynamics remained by the 12th month of follow-up. After 12 months, patients with COPD showed a statistically significant decrease in the proportion of patients who were not committed to treatment and a statistically significant increase in the proportion of patients who were committed to treatment for COPD; there was a statistically significant decrease in the frequency of severe depression in COPD patients; there was a statistically significant decrease in the proportion of patients with severe and moderate COPD influence on the quality of life.

Conclusion. The results of our study confirmed the view that adherence plays a significant role in the effectiveness of treatment of COPD patients, and the use of a fixed triple combination of FF/UMEC/VI helps to increase it.

Keywords: chronic respiratory diseases, long-term therapy, fixed-dose drug combination, vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate, treatment adherence

For citation: Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Shulzhenko L.V. Increased treatment adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease when using a fixed triple combination. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-10-16>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточная приверженность к лечению остается одной из наиболее важных проблем здравоохранения. Особенно остро она проявляется при терапии хронических заболеваний, требующих длительного приема лекарственных препаратов в совокупности с соблюдением целого ряда лечебных рекомендаций [1, 2]. Низкая приверженность к лечению существенно повышает вероятность развития осложнений, что приводит к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение [1, 2]. Исследования показывают, что недостаточная приверженность к лечению оказывает неблагоприятное влияние на клинические исходы у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), такие как частота госпитализаций, летальность и снижение качества жизни [3, 4].

Классификации GOLD 2011 и 2013 г., где был впервые реализован интегральный подход к оценке ХОБЛ, продемонстрировали, что больные ХОБЛ с выраженной симптоматикой, тяжелой и крайне тяжелой обструкцией, ≥ 2 обострениями в анамнезе в течение предшествующего года классифицируются как пациенты с высоким риском развития обострений (группа D) [4, 5]. Именно эта категория больных требует лечения, направленного на снижение частоты обострений, что позволяет улучшить прогноз для данных пациентов.

Многочисленные работы доказывают обратную зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью к лечению [4, 6]. В ретроспективном исследовании, включавшем свыше 55 тыс. больных ХОБЛ, приверженность к терапии достоверно коррелировала с количеством необходимых ингаляций в сутки и была наиболее высокой при однократном приеме лекарственных средств [5].

Поэтому целью нашего исследования стало изучение приверженности к лечению и его эффективности у боль-

ных ХОБЛ (группа D) при использовании фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуроата (Треледжи Эллипта).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 26 пациентов мужского пола с ХОБЛ тяжелой степени с частыми обострениями (группа D). Средний возраст больных составил $65,9 \pm 10,8$ лет, длительность болезни – $11,8 \pm 5,2$ лет. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD 2015¹ с учетом количества обострений в год, оценки вентилиционной функции, тяжести одышки по модифицированной шкале MRC (mMRC), оценочного CAT-теста [2]. В связи с тем, что шкала CAT отражает влияние ХОБЛ на качество жизни, нами были исследованы выраженность депрессии у данной группы пациентов, а также взаимосвязь показателей CAT и депрессии. Для оценки выраженности депрессии была использована шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI)², включающая 21 категорию симптомов и жалоб. Первые 13 пунктов составляют когнитивно-аффективную субшкалу, последние 8 пунктов – субшкалу, служащую для оценки соматических проявлений депрессии. Суммарный балл шкалы Бека колеблется от 0 до 63. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 0–9 – отсутствие депрессии, 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 – умеренная депрессия, 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести), 30–63 – тяжелая депрессия.

Всем пациентам была рекомендована терапия фиксированной тройной комбинацией вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуроата (Треледжи Эллипта).

¹ The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available at: <http://www.goldcopd.org>.

² Шкала депрессии Бека. Режим доступа: <https://painmed.ru/wp-content/uploads/2020/03/SHkala-depressii-Beka.pdf>.

Этот препарат представляет собой комбинацию трех компонентов: вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат (ВИ/УМЕК/ФФ) – длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА), длительно действующего антагониста холинэргических рецепторов (ДДАХ) и ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) в одном ингаляторе с кратностью применения ежедневно 1 раз в сутки в официально зарегистрированной дозе (22/55/92 мкг) [7, 8].

Помимо общеклинических обследований, всем пациентам определяли приверженность к медикаментозному лечению с помощью специализированного опросника Мориски – Грина. Приверженными считались пациенты, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными – 3 балла, не приверженными к лечению – ≤ 2 баллов [8].

Наблюдение за больными осуществлялось на протяжении 12 мес. с помощью данных, полученных непосредственно от больных и (или) их родственников, выписных эпикризов. За время исследования фиксировались следующие конечные точки: госпитализация в связи с обострением ХОБЛ, прогрессирование ХОБЛ (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ1)), смерть пациента.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Все пациенты были информированы о предстоящем исследовании, выразили свое согласие на участие в исследовании, подписали информированное согласие до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакета статистической программы Statistica 7.0 for Windows. Оценку значимости различий двух средних величин при нормальном распределении осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента, при отклонении от нормального использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использован критерий χ^2 . Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-функциональная характеристика пациентов на всех этапах наблюдения представлена в *табл.* При исходном обследовании величина ОФВ1 варьировалась от 35,8 до 47,1% от должных показателей. При проведении бронходилатационного теста наблюдался незначительный прирост ОФВ1 – менее 12%. Из 26 больных ХОБЛ 53,8% (14) – активные курильщики, 38,4% (10) – бросившие курить. Среднее количество выкуриваемых сигарет в сутки составило $21,3 \pm 9,4$, средняя длительность курения составила $44,8 \pm 10,9$ лет. Индекс курящего человека колебался от 13 до 53 пачка/лети составил в среднем $34,2 \pm 3,9$ пачка/лет. Два (7,7%) пациента никогда не курили, однако в анамнезе у них были указания на воздействия профессиональных факторов риска развития ХОБЛ. При анализе пульсоксиметрических показателей у пациентов с ХОБЛ средний показатель сатурации составил $93,6 \pm 3,2$ %.

Динамическое наблюдение за включенными в исследование пациентами в течение 12 мес. позволило определить характер течения заболевания и представить анализ конечных точек. Смертельных случаев среди наблюдаемой когорты пациентов за время наблюдения выявлено не было. Среднее число обострений за первое и второе полугодия наблюдения оказалось статистически значимо ниже, чем исходное ($p = 0,001$). Важно отметить, что статистически значимого снижения ОФВ1 за 12 мес. наблюдения выявлено не было. Количество баллов по шкале mMRS оказалось меньше к 6-му месяцу наблюдения, однако статистически значимой разницы к концу наблюдения достичь не удалось ($p = 0,1$).

Оценка приверженности к лечению представлена на *рис.* Так, к началу наблюдения подавляющее большинство пациентов имели низкую приверженность к лечению – 73%. Через 6 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромида/флутиказона фураата выявлено улучшение приверженности к лечению: снижение доли неприверженных пациентов на 15,3% и увеличение приверженных к терапии пациентов на 7,7%. Однако достоверных различий удалось достичь только к 12-му месяцу приема в виде статистически значимого снижения количества неприверженных на 49,92% (23,08 против 73%, $\chi^2 = 13,01$, $p = 0,001$) и уве-

● **Таблица.** Клинико-функциональная характеристика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ($n = 26$)

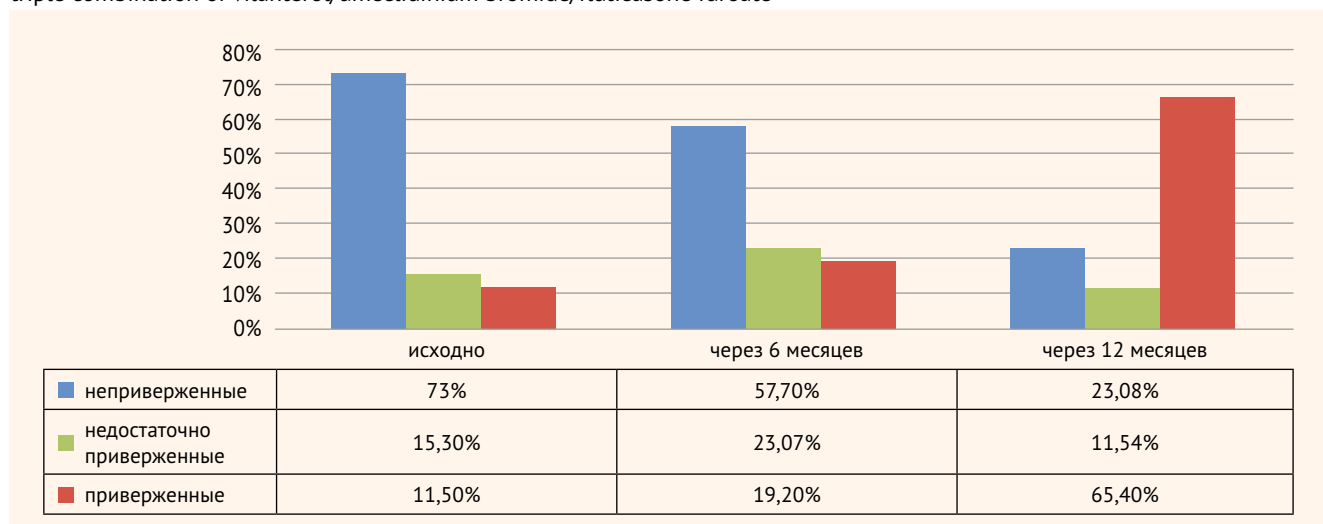
● **Table.** Clinical and functional characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 26$)

Характеристика	Исходные данные	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Частота обострений	$2,7 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,03^*$	$1,0 \pm 0,02^{**}$
ИМТ, кг/м ²	$21,2 \pm 5,1$	$22,2 \pm 4,1$	$25,2 \pm 5,4$
CAT-тест, баллы	$29,4 \pm 5,1$	$26,1 \pm 4,2$	$24,3 \pm 5,9$
mMRS, баллы	$3,3 \pm 0,94$	$2,9 \pm 0,71$	$2,6 \pm 0,8$
ОФВ1, %	$36,4 \pm 3,2$	$37,7 \pm 4,1$	$38,6 \pm 4,8$
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	$49,2 \pm 5,3$	$51,3 \pm 5,1$	$51,7 \pm 6,5$
SpO ₂ , %	$93,6 \pm 3,2$	$94,2 \pm 2,9$	$95,2 \pm 2,7$

Примечание. * – достоверность различий между исходными данными и через 6 месяцев, ** – достоверность различий между исходными данными и через 12 месяцев.

● **Рисунок.** Оценка приверженности к лечению больных хронической обструктивной болезнью легких, получающих фиксированную тройную комбинацию вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата

● **Figure.** Evaluation of medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease, who received a fixed-dose triple combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate



личения количества приверженных к лечению пациентов (11,5 против 65,4%, $\chi^2 = 15,925$, $p = 0,001$). Достоверных различий в группе недостаточно приверженных пациентов выявлено не было. На этапе наблюдения через 6 мес. количество недостаточно приверженных больных изначально выросло на 8%, а затем вдвое снизилось.

Представляют интерес полученные результаты CAT-теста и оценка выраженности депрессии у больных ХОБЛ за исследуемый период. Исходно умеренное влияние ХОБЛ на качество жизни (11–20 баллов CAT) наблюдалось у 7,7% (2) пациентов, выраженное влияние (21–30 баллов CAT) – у 42,3% (11). Серьезное влияние ХОБЛ на качество жизни (31–40 баллов CAT) превалировало у больных ХОБЛ и составило 50% (13 больных).

Нами было проанализировано наличие взаимосвязи между величиной баллов по шкале CAT и показателями ОФВ1. При повторном обследовании через 6 мес. на фоне приема тройной комбинации вилантерола/аумеклидиния бромид/флутиказона фууроата выявлено уменьшение числа пациентов с выраженным влиянием ХОБЛ (21–30 баллов CAT) – 26,9% (7), однако разница оказалась статистически не достоверна (42,3 против 26,9%, $\chi^2 = 1,627$, $p = 0,203$). Вместе с тем возросло количество пациентов с умеренным влиянием ХОБЛ (11–20 баллов CAT) – 23,07% (6), что оказалось статистически значимым (23,07 против 7,7%, $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,041$). Количество пациентов с серьезным влиянием ХОБЛ на качество жизни (31–40 баллов CAT) при обследовании через 6 мес. не изменилось.

При контрольном исследовании через 12 мес. на фоне приема тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата обнаружено достоверное снижение числа пациентов с выраженным влиянием ХОБЛ (21–30 баллов CAT) – 15,3% (4) пациента (15,3 против 42,3%, $\chi^2 = 4,591$, $p = 0,033$). Статистически значимо увеличилось количество пациентов с умеренным влиянием ХОБЛ (11–20 баллов CAT) – 46,1% (12) (46,1 против 7,7%, $\chi^2 = 9,774$, $p = 0,002$). Доля больных с серьезным влиянием

ХОБЛ (31–40 баллов CAT) снизилась и составила 38,4% (10) (38,4 против 50%, $\chi^2 = 0,702$, $p = 0,403$).

Оценка уровня депрессии по шкале Бека показала следующие результаты: исходно депрессия выявлена у 80,7% (21) пациентов, среди которых у 9,5% (2) наблюдалась легкая депрессия, у 42,8% (9) – умеренная, у 38,0% (8) пациентов – выраженная, у 9,5% (2) – тяжелая. При обследовании через 6 мес. частота депрессии среди испытуемых снизилась до 61,5% (16) больных. Через 12 мес. число пациентов с депрессией уменьшилось до 53,8% (14) пациентов, что оказалось статистически не значимо. При анализе структуры депрессии выявлено снижение частоты выраженной депрессии на 50%, а также отсутствие пациентов с тяжелой депрессией. Установлена прямая корреляционная связь средней силы между величиной баллов CAT и уровнем депрессии ($r = 0,541$, $p = 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В контролируемых клинических исследованиях установлено, что фиксированная комбинированная терапия по эффективности достоверно превосходит монотерапию и вызывает более значительное улучшение качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение одышки и снижение риска обострений ХОБЛ [7, 9, 10]. В нашем исследовании был применен первый зарегистрированный в мире трехкомпонентный препарат вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фууроат в форме единого ингалятора, предназначенный для поддерживающей терапии у больных ХОБЛ, не отвечающих в достаточной степени на терапию двойной комбинацией ИГКС/ДДБА или ДДБА/ДДАХ.

Согласно данным, полученным в ходе многоцентровых международных клинических исследований, применение трехкомпонентной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата приводило к снижению частоты госпитализаций и риска смерти от любой

причины (включая риск смерти от ХОБЛ и сердечно-сосудистых причин) на фоне лечения по сравнению с двухкомпонентным бронходилататором [10–12]. Применение вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата клинически значимо увеличивало конечный объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) на 171 мл и достоверно снижало частоту среднетяжелых и тяжелых обострений на 35% в сравнении с комбинацией ИГКС/ДДБА [12]. Кроме того, препарат снижал частоту тяжелых обострений с госпитализацией на 34%, а также риск смерти от любых причин на фоне лечения – на 42% для пациентов с одним и более обострением за предшествующий год в сравнении с ДДБА/ДДАХ [13]. Согласно данным широкомасштабного клинического исследования IMPACT, вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фууроат доказал эффективность снижения риска смерти от любых причин, включая риск смерти от ХОБЛ и сердечно-сосудистых причин, у больных ХОБЛ по сравнению с двухкомпонентным бронходилататором [13, 14]. Абсолютное уменьшение риска смерти на 0,83% в год при применении вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата в рамках проведенных исследований было сопоставимо или выше по сравнению с результатами применения различных кардиопротекторных стратегий [13–15].

Результаты применения вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата, полученные в ходе нашего исследования, также демонстрируют стабильное течение ХОБЛ в виде отсутствия прогрессирования респираторных и нутритивных нарушений. Кроме того, отмечена положительная динамика в виде снижения частоты обострений, уменьшения депрессии, улучшения качества жизни.

Отдельным аспектом нашего исследования можно выделить повышение приверженности к лечению, что было ожидаемо, поскольку пациентам был назначен однократный прием фиксированной тройной комбинации. Количество ингаляторов, как показывают современные исследования, также влияет на приверженность к лечению при ХОБЛ. Так, ретроспективный анализ данных 23 494 пациентов, показал, что у пользователей нескольких ингаляторов частота прекращения приема была значительно выше, чем у пользователей одного ингалятора после корректировки на дополнительные факторы [4, 16, 17]. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинации фиксированных доз должны улучшать приверженность. Кроме того, учитывая высокую частоту неправильных методов ингаляции, наблюдаемых в клинической практике, наличие одного ингаляционного продукта может снизить вероятность ошибок при использовании ингалятора и повысить эффективность лечения [18–20].

Результаты нашего исследования в виде статистически значимого снижения частоты обострений и вместе с тем отсутствие прогрессирования снижения ОФВ1 за 12 мес. наблюдения согласуются с работами зарубежных коллег. Так, в работах G.C. Donaldson et al., A.M. Hiller et al., K Zhudnikov et al. было продемонстрировано влияние частоты обострений на снижение функции легких у больных ХОБЛ [21–23]. Показано более значительное снижение ОФВ1 у больных ХОБЛ с частыми обострениями [24]. Эти

результаты подчеркивают необходимость рассмотрения обострений ХОБЛ как основной терапевтической мишени для снижения прогрессирования заболевания [25].

Тревога и депрессия – частые сопутствующие заболевания при ХОБЛ [26, 27]. Результаты некоторых исследований указывают на взаимосвязь между частотой обострений и развитием депрессии. Имеются данные, что депрессия также может быть важным предиктором смертности после госпитализации по поводу обострения [28, 29]. Вероятно, взаимосвязь ХОБЛ и депрессивных расстройств является двунаправленной: с одной стороны, тяжелое депрессивное состояние увеличивает риск развития неблагоприятных исходов у больных ХОБЛ, с другой – тяжелое течение ХОБЛ предрасполагает к нарушению психоэмоционального статуса пациента [29]. В связи с этим полученное в нашем исследовании снижение частоты клинически выраженной депрессии может быть связано с уменьшением числа обострений ХОБЛ на фоне приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата.

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили точку зрения, согласно которой приверженность играет существенную роль в эффективности лечения больных ХОБЛ, а использование фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата помогает ее повысить.

ВЫВОДЫ

1. Через 6 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата выявлено улучшение приверженности к лечению в виде снижения доли неприверженных пациентов с ХОБЛ на 15,3% и увеличения доли приверженных к терапии пациентов на 7,7%.
2. Через 12 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата у пациентов с ХОБЛ обнаружено статистически значимое снижение доли не приверженных к лечению и статистически значимое увеличение доли приверженных к лечению пациентов с ХОБЛ.
3. На фоне приема препарата вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата у пациентов с ХОБЛ к 6-му месяцу наблюдения статистически значимо снизилась средняя частота обострений, эта динамика сохранилась к 12-му месяцу наблюдения.
4. Через 12 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата выявлено статистически значимое снижение частоты выраженной депрессии у больных ХОБЛ.
5. На фоне приема тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата через 12 мес. обнаружено статистически значимое снижение доли пациентов с выраженным и умеренным влиянием ХОБЛ на качество жизни.



Поступила / Received 28.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2021
Принята в печать / Accepted 25.08.2021

Список литературы

- Menditto E., Cahir C., Malo S., Aguilar-Palacio I., Almada M., Costa E. et al. Persistence as a Robust Indicator of Medication Adherence-Related Quality and Performance. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4872. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094872>.
- Stirratt M.J., Curtis J.R., Danila M.I., Hansen R., Miller M.J., Gakumo C.A. Advancing the Science and Practice of Medication Adherence. *J Gen Intern Med*. 2018;33(2):216–222. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4198-4>.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р. Приверженность при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: от проблемы к решению. *Фарматека*. 2019;26(5):122–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.122-126>.
- Bogart M., Stanford R.H., Laliberté F., Germain G., Wu J.W., Duh M.S. Medication Adherence and Persistence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Receiving Triple Therapy in a USA Commercially Insured Population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:343–352. <https://doi.org/10.2147/COPD.S184653>.
- Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD Treatment: Focus on Symptoms and Exacerbations. *Respir Med*. 2020;166:105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Би К.М., Визель А.А., Зырянов С.К. и др. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):89–95. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000489>.
- Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю., Салахова И.Н. Тройная ингаляционная терапия: от свободного сочетания к фиксированной комбинации. *Практическая пульмонология*. 2020;(2):42–49. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/ppulmo/pp_2_2020_42.pdf.
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
- ElSaghy J., Zaher A., Nathani P., Omballi M. A Review of Clinical Trials That Contributed to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment Protocols. *Cureus*. 2021;13(4):e14618. <https://doi.org/10.7759/cureus.14618>.
- Siler T.M., Kerwin E., Sousa A.R., Donald A., Ali R., Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Furoate/Vilanterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of Two Randomized Studies. *Respir Med*. 2015;109(9):1155–1163. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.006>.
- Halpin D.M.G., Dransfield M.T., Han M.K., Jones C.E., Kilbride S., Lange P. et al. The Effect of Exacerbation History on Outcomes in the IMPACT Trial. *Eur Respir J*. 2020;55:1901921. <https://doi.org/10.1183/13993003.01921-2019>.
- Lipson D.A., Crim C., Criner G.J., Day N.C., Dransfield M.T., Halpin D.M.G. et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1508–1516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2207OC>.
- Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N., Brooks J., Criner G.J., Day N.C. et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
- Pascoe S.J., Lipson D.A., Locantore N., Barnacle H., Brealey N., Mohindra R. et al. A Phase III Randomised Controlled Trial of Single-Dose Triple Therapy in COPD: the IMPACT Protocol. *Eur Respir J*. 2016;48(2):320–330. <https://doi.org/10.1183/13993003.02165-2015>.
- Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.
- López-Campos J.L., Quintana Gallego E., Carrasco Hernández L. Status of and Strategies for Improving Adherence to COPD Treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1503–1515. <https://doi.org/10.2147/COPD.S170848>.
- Langham S., Lewis J., Pooley N., Embleton N., Langham J., Han M.K., Chalmers J.D. Single-Inhaler Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Respir Res*. 2019;20(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1213-9>.
- Ferguson G.T., Brown N., Compton C., Corbridge T.C., Dorais K., Fogarty C. et al. Once-Daily Single-Inhaler versus Twice-Daily Multiple-Inhaler Triple Therapy in Patients with COPD: Lung Function and Health Status Results from Two Replicate Randomized Controlled Trials. *Respir Res*. 2020;21(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01360-w>.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В. Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных). *Пульмонология*. 2020;30(6):813–821. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821>.
- Pleasant R.A., Wang T., Gao J., Tang H., Donohue J.F. Inhaled Umeclidinium in COPD Patients: A Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2016;76(3):343–361. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0532-5>.
- Hiller A.M., Piitulainen E., Jheppsson L., Tanash H. Decline in FEV1 and Hospitalized Exacerbations in Individuals with Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1075–1083. <https://doi.org/10.2147/COPD.S195847>.
- Zhudenkov K., Palmér R., Jauhainen A., Helmlinger G., Stepanov O., Peskov K. et al. Longitudinal FEV1 and Exacerbation Risk in COPD: Quantifying the Association Using Joint Modelling. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:101–111. <https://doi.org/10.2147/COPD.S284720>.
- Donaldson G.C., Law M., Kowlessar B., Singh R., Brill S.E., Allinson J.P., Wedzicha J.A. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):943–950. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2269OC>.
- Müllerová H., Hahn B., Simard E.P., Mu G., Hatipoğlu U. Exacerbations and Health Care Resource Use among Patients with COPD in Relation to Blood Eosinophil Counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:683–692. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194367>.
- Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений. *Пульмонология*. 2016;26(5):578–583. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583>.
- Болотова Е.В., Дудникова А.В., Третьяков В.В. Возможности коррекции депрессивных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(5):299–306. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-063>.
- Lutsey P.L., Chen N., Mirabelli M.C., Lakshminarayan K., Knopman D.S., Vessel K.A. et al. Impaired Lung Function, Lung Disease, and Risk of Incident Dementia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1385–1396. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1220OC>.
- Davison K.M., Lung Y., Lin S.L., Tong H., Kobayashi K.M., Fuller-Thomson E. Depression in Middle and Older Adulthood: The Role of Immigration, Nutrition, and Other Determinants of Health in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):329. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2309-y>.
- Iyer A.S., Bhatt S.P., Garner J.J., Wells J.M., Trevor J.L., Patel N.M. et al. Depression Is Associated with Readmission for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(2):197–203. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-439OC>.

References

- Menditto E., Cahir C., Malo S., Aguilar-Palacio I., Almada M., Costa E. et al. Persistence as a Robust Indicator of Medication Adherence-Related Quality and Performance. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4872. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094872>.
- Stirratt M.J., Curtis J.R., Danila M.I., Hansen R., Miller M.J., Gakumo C.A. Advancing the Science and Practice of Medication Adherence. *J Gen Intern Med*. 2018;33(2):216–222. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4198-4>.
- Vizel A.A., Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Vafina A.R. Adherence in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From a Problem to a Solution. *Pharmateca*. 2019;26(5):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.122-126>.
- Bogart M., Stanford R.H., Laliberté F., Germain G., Wu J.W., Duh M.S. Medication Adherence and Persistence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Receiving Triple Therapy in a USA Commercially Insured Population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:343–352. <https://doi.org/10.2147/COPD.S184653>.
- Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD Treatment: Focus on Symptoms and Exacerbations. *Respir Med*. 2020;166:105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>.
- Avdееv S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Bi K.M., Vizel A.A., Zyryanov S.K. et al. The Concept of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Control as a Decision-Making Tool in Real Clinical Practice for Optimizing of Basic Pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(1):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000489>.

7. Videl A.A., Belevskiy A.S., Videl I.Yu., Salakhova I.N. Triple Inhalation Therapy: From Free Combination to Fixed Combination. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2020;(2):42–49. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2020_42.pdf.
8. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
9. ElSaghy J., Zaher A., Nathani P., Omballi M. A Review of Clinical Trials That Contributed to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment Protocols. *Cureus*. 2021;13(4):e14618. <https://doi.org/10.7759/cureus.14618>.
10. Siler T.M., Kerwin E., Sousa A.R., Donald A., Ali R., Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Furoate/Vilanterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of Two Randomized Studies. *Respir Med*. 2015;109(9):1155–1163. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.006>.
11. Halpin D.M.G., Dransfield M.T., Han M.K., Jones C.E., Kilbride S., Lange P. et al. The Effect of Exacerbation History on Outcomes in the IMPACT Trial. *Eur Respir J*. 2020;55:1901921. <https://doi.org/10.1183/13993003.01921-2019>.
12. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J., Day N.C., Dransfield M.T., Halpin D.M.G. et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1508–1516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2207OC>.
13. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N., Brooks J., Criner G.J., Day N.C. et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
14. Pascoe S.J., Lipson D.A., Locantore N., Barnacle H., Brealey N., Mohindra R. et al. A Phase III Randomised Controlled Trial of Single-Dose Triple Therapy in COPD: the IMPACT Protocol. *Eur Respir J*. 2016;48(2):320–330. <https://doi.org/10.1183/13993003.02165-2015>.
15. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.
16. López-Campos J.L., Quintana Gallego E., Carrasco Hernández L. Status of and Strategies for Improving Adherence to COPD Treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1503–1515. <https://doi.org/10.2147/COPD.S170848>.
17. Langham S., Lewis J., Pooley N., Embleton N., Langham J., Han M.K., Chalmers J.D. Single-Inhaler Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Respir Res*. 2019;20(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1213-9>.
18. Ferguson G.T., Brown N., Compton C., Corbridge T.C., Dorais K., Fogarty C. et al. Once-Daily Single-Inhaler versus Twice-Daily Multiple-Inhaler Triple Therapy in Patients with COPD: Lung Function and Health Status Results from Two Replicate Randomized Controlled Trials. *Respir Res*. 2020;21(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01360-w>.
19. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Emelyanov A.V. First Triple Therapy in One Inhaler for COPD Patients: Treatment Approach (Scientific Data Overview). *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2020;30(6):813–821. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821>.
20. Pleasants R.A., Wang T., Gao J., Tang H., Donohue J.F. Inhaled Umeclidinium in COPD Patients: A Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2016;76(3):343–361. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0532-5>.
21. Hiller A.M., Piitulainen E., Jheppsson L., Tanash H. Decline in FEV1 and Hospitalized Exacerbations in Individuals with Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1075–1083. <https://doi.org/10.2147/COPD.S195847>.
22. Zhudnikov K., Palmér R., Jauhiainen A., Helmlinger G., Stepanov O., Peskov K. et al. Longitudinal FEV1 and Exacerbation Risk in COPD: Quantifying the Association Using Joint Modelling. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:101–111. <https://doi.org/10.2147/COPD.S284720>.
23. Donaldson G.C., Law M., Kowlessar B., Singh R., Brill S.E., Allinson J.P., Wedzicha J.A. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):943–950. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2269OC>.
24. Müllerová H., Hahn B., Simard E.P., Mu G., Hatipoğlu U. Exacerbations and Health Care Resource Use among Patients with COPD in Relation to Blood Eosinophil Counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:683–692. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194367>.
25. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Chronic Kidney Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Role of Exacerbations. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2016;26(5):578–583. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583>.
26. Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Trembach V.V. The Potential for Correction of Depressive Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):299–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-063>.
27. Lutsey P.L., Chen N., Mirabelli M.C., Lakshminarayan K., Knopman D.S., Vossell K.A. et al. Impaired Lung Function, Lung Disease, and Risk of Incident Dementia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1385–1396. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1220OC>.
28. Davison K.M., Lung Y., Lin S.L., Tong H., Kobayashi K.M., Fuller-Thomson E. Depression in Middle and Older Adulthood: The Role of Immigration, Nutrition, and Other Determinants of Health in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):329. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2309-y>.
29. Iyer A.S., Bhatt S.P., Garner J.J., Wells J.M., Trevor J.L., Patel N.M. et al. Depression Is Associated with Readmission for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(2):197–203. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-439OC>.

Информация об авторах:

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; bolotowa_e@mail.ru
Дудникова Анна Валерьевна, к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения Клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350010, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/3; avdudnikova@yandex.ru
Шульженко Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; заведующая пульмонологическим отделением, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; larisa_shulzhenko@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy No. 1 of the Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru
Anna V. Dudnikova, Cand. Sci. (Med.), therapist of the highest qualification category of the Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Kuban State Medical University; 4/3, Zhipovskaya St., Krasnodar, 350010, Russia; avdudnikova@yandex.ru
Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of Pulmonology Department, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 360086, Russia; larisa_shulzhenko@mail.ru

Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы

Н.П. Княжеская^{1✉}, kniajeskaia@mail.ru, Э.Х. Анаев¹, А.С. Белевский¹, А.А. Камелева², Е.В. Сафошкина¹, Н.Д. Кириченко²

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

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

Резюме

Клиническая и молекулярная неоднородность бронхиальной астмы (БА) к настоящему времени документально подтверждена. Поиск новых путей повышения эффективности терапии связан прежде всего с изучением ее гетерогенной природы, что в свою очередь позволяет индивидуализировать лечение каждого пациента. Применение биологической терапии может способствовать достижению хорошего контроля у пациентов с тяжелой БА. В настоящее время в России зарегистрировано 5 иммунобиологических препаратов для фенотип-обусловленных методов терапии тяжелой БА: анти-IgE-терапии, анти-IL-4/-13-терапии и анти-IL-5-терапии. Первым таргетным (целевым) препаратом, который применяется у пациентов с тяжелой БА в качестве анти-IgE-терапии, является омализумаб. Этот препарат назначается пациентам со среднетяжелой и тяжелой аллергической (атопической) БА, которая не контролируется базисной терапией, соответствующей 4-й ступени (уровень доказательности А). Клинические исследования продемонстрировали, что у пациентов с хронической тяжелой БА, требующей терапии высокими дозами ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов, лечение омализумабом снижает частоту обострений, уменьшает степень тяжести астмы и позволяет при стероидозависимой БА отменять или значительно снижать дозы системных препаратов. Кроме того, доказан противовоспалительный эффект препарата. Особое внимание привлекают исследования последних лет, которые демонстрируют положительное влияние омализумаба на ремоделирование дыхательных путей, способствующее модификации естественного течения БА у взрослых и детей. Доказан противовоспалительный эффект препарата. Омализумаб уменьшает эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов у пациентов с атопической БА, эозинофилию в мокроте, что коррелирует со снижением фракции выдыхаемого оксида азота на фоне биологической терапии. Омализумаб уменьшает толщину стенки бронхов, увеличивает просвет бронхов (положительная динамика КТ-параметров), что клинически проявляется увеличением ОФВ1.

Ключевые слова: фенотипы, эндотипы, моноклональные антитела, анти-IgE-терапия, базальная мембрана, гладкая мускулатура бронхов, эозинофилия мокроты, бронхиальная астма

Для цитирования: Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2021;(16):17–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-17-25>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Omalizumab and modification of bronchial asthma natural course

Nadezhda P. Kniajeskaia^{1✉}, kniajeskaia@mail.ru, Eldar H. Anaev¹, Andrey S. Belevskiy¹, Anastasia A. Kameleva², Elena V. Safoshkina¹, Natalia D. Kirichenko¹

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

² Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Clinical and molecular heterogeneity of bronchial asthma has been documented in recent years. The search for novel solutions to enhance efficient patient support related first of all to understanding of asthma heterogenic nature and allows to personalize each patient treatment. Biological therapy application can influence to achieve better control at greater extent for patients with severe uncontrolled asthma. Nowadays 5 biological drugs are registered on Russian Federation territory and implemented according to severe asthma phenotypes: anti-IgE, anti-IL-4,13 and anti-IL-5 class therapies. Omalizumab become the first target drug for uncontrolled allergic asthma patients (monoclonal antibody against IgE). This medication is prescribed for uncontrolled moderate and severe allergic (atopic) asthma in patients on basic asthma therapy according GINA step 4 and 5 (Level of evidence A). Clinical trials confidently reported that anti-IgE-therapy reduces the rate of asthma exacerbations, severity of disease in patients with chronic severe asthma on high doses of inhaled steroids or systemic steroids and allows to reduce or withdraw systemic steroids doses in case of steroid-dependent asthma. For the last years special attention led to and demonstrated omalizumab positive effect on airways remodeling and modification of bronchial asthma natural course in adults and children. Anti-inflammatory effect of omalizumab is documented. Omalizumab significantly reduces eosinophilic infiltration of submucosal bronchi layer among patients with atopic asthma, sputum eosinophilia, which correlates with reduction of FeNO during biologic

treatment, reduces mast cells infiltration of smooth muscle cells in bronchi. Omalizumab significantly reduces the thickness of the bronchial wall, increases the lumen of the bronchi (positive dynamics of CT-scan parameters), which is clinically manifested by increased of FEV1.

Keywords: phenotype, endotype, atopy, IgE, monoclonal antibodies, target therapy, anti-IgE-therapy, basal membrane, smooth bronchial muscles, sputum eosinophilia, FeNO, bronchial asthma

For citation: Kniageskaia N.P., Anaev E.H., Belevskiy A.S., Kameleva A.A., Savoshkina E.V., Kirichenko N.D. Omalizumab and modification of bronchial asthma natural course. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):17–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-17-25>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей и респираторными симптомами¹. Понятие гетерогенности и различных клинических фенотипов в определении БА введено в 2014 г., хотя уже с 1930-х гг. классификация БА включала понятие эндогенной и экзогенной астмы, что подчеркивало неоднородность заболевания. В связи с открытием иммуноглобулина Е (IgE) в классификацию было введено определение аллергической и другой, неаллергической, астмы² [1, 2]. Таким образом, открытие IgE определило новую эру в понимании механизмов формирования аллергических заболеваний, в т. ч. и БА. IgE был обнаружен в 1966 г. у больных аллергическими (атопическими) заболеваниями одновременно двумя группами ученых: K. Ishizaka et al. (США) и S.G. Johansson et al. (Швеция). Было установлено, что при реакции гиперчувствительности немедленного типа в организме выявляются специфические антитела (реагины), обладающие способностью сенсибилизировать собственные ткани и не относящиеся ни к одному из известных к тому времени классов иммуноглобулинов. Выделенный ими белок, который имел активность реагинов, был назван IgE. Концентрация IgE в сыворотке крови здоровых людей составляет в среднем 0,25 мг/л, а у больных с атопическими заболеваниями – в десятки и даже сотни раз больше [3–6]. Считается, что условием развития атопического заболевания является наследственно передающаяся предрасположенность к повышенной продукции IgE. В результате длительных наблюдений за значительной популяцией людей установлено, что вероятность заболеть аллергическим заболеванием прямо пропорциональна содержанию IgE в сыворотке крови новорожденного. Однако повышение уровня IgE не обязательно свидетельствует о наличии аллергического заболевания. Так, повышенный уровень IgE к наиболее распространенным антигенам обнаружен у 15% вполне здоровых людей [7–9].

IgE не связывает комплемент, не проходит через плаценту, быстро и прочно связывается с тканевыми базофилами и с Fc-рецепторами на других эффекторных клетках

воспаления. В результате взаимодействия фиксированного на поверхности этих клеток IgE со специфическим антигеном происходит их дегрануляция с выделением во внеклеточное пространство биологически активных веществ, обуславливающих клинические проявления аллергического воспаления. Доказано, что IgE-антитела принимают участие в связывании антигенов на слизистой оболочке. Во время первого контакта с аллергеном в ответ на аллергены (антигены) В-лимфоциты организма продуцируют специфические антитела класса IgE. При повторном контакте с аллергеном концентрация IgE в сыворотке крови резко возрастает, Fc-фрагмент IgE соединяется с Fc-рецепторами: с высокоаффинным FcεR 1-го типа (FcεR1) на поверхности циркулирующих базофилов, дендритных клеток, клеток Лангерганса, с рецептором FcεR 2-го типа (FcεR2) меньшей плотности и с более низкой аффинностью – на В-клетках, моноцитах и эозинофилах. Формирование комплекса антиген-IgE и активация FcεR1 на эффекторных клетках способствуют секреции интерлейкина (ИЛ) 4 и (или) ИЛ-13, что приводит к локальной продукции IgE. В результате антиген-активированные тучные клетки высвобождают биоактивные медиаторы аллергии (гистамин, фактор некроза опухоли-α, простагландин D2 и др.), которые способствуют созреванию, функциональной активации и миграции дендритных клеток, развитию сенсибилизации к дополнительным антигенам и формированию патологического процесса. При этом образовавшиеся антитела считаются ключевыми медиаторами патогенеза IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Сенсибилизация организма происходит в основном в лимфоидной ткани, однако IgE-продуцирующие В-клетки также вырабатываются в слизистой оболочке дыхательных путей; продукция IgE (в дополнение к IgA) имеет место в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и слизистой оболочке носа [9–11].

В часто цитируемых клинических исследованиях ENFUMOSA [12] и TENOR [13] у более чем 50 и 90% пациентов с БА соответственно была выявлена аллергия к различным аэроаллергенам. Наличие этих аллергенов не позволяло достигать контроля заболевания. Анализ причин смерти у пациентов, умерших от тяжелого астматического приступа, показал, что плотность рецепторов к IgE в подслизистом слое бронхов у них была достоверно выше, чем у пациентов, умерших от других причин [14, 15].

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

² Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. Updated 2014. Available at: <https://ginasthma.org>.

Наличие ассоциированных с атопией коморбидных состояний, таких как аллергический ринит, риносинусит, атопический дерматит, затрудняет достижение контроля тяжелой атопической БА, установлена прямая корреляционная связь между уровнем IgE и риском развития БА [16–21].

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В последнее десятилетие была подтверждена молекулярная и клиническая гетерогенность БА, что требует особого подхода к каждому конкретному пациенту. В настоящее время врачам важно научиться определять Т2- и не Т2-эндотипы БА. Все имеющиеся на сегодняшний день препараты назначаются только при Т2-эндотипе (эозинофильном типе воспаления). 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. Атопическая астма также относится к Т2-эндотипу, при котором важно определить наличие общего и специфического IgE. Таким образом, существующие на сегодняшний день биологические препараты предназначены именно для популяции пациентов с Т2-опосредованным (эозинофильным) типом воспаления.

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.

Омализумаб (Генолар, Ксолар) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления 1-го типа. 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. В настоящее время омализумаб одобрен на территории РФ для терапии неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой атопической БА, хронической спонтанной крапивницы, а также для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита при недостаточной эффективности предшествующей терапии у пациентов старше 12 лет и полипозного риносинусита, неконтролируемого на терапии интраназальными кортикостероидами, у пациентов старше 18 лет [23, 24].

Анти-ИЛ-5-антитела

ИЛ-5 – это ключевой цитокин при эозинофильной БА, высвобождаемый Th2-клетками под действием аллергических стимулов и из ILC-2 (врожденных лимфоидных клеток 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 БА. 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 [2]. В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против ИЛ-5, две из них – меполизумаб и реслизумаб – взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – бенрализумаб – взаимодействует с α -цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k), высокоаффинное к ИЛ-5, для лечения пациентов с тяжелой неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа [25]. Реслизумаб назначается в качестве поддерживающей терапии пациентам старше 18 лет, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля, для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких [26].

Меполизумаб – гуманизированное моноклональное антитело (IgG1/каппа), направленное против ИЛ-5. Меполизумаб ингибирует биологическую активность ИЛ-5, блокируя связывания ИЛ-5 с α -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Назначается в качестве дополнительной базисной терапии пациентам с тяжелой эозинофильной астмой с 6 лет [27].

Бенрализумаб представляет собой антиэозинофильное гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело (IgG1/каппа). Препарат связывается с α -субъединицей рецептора к человеческому ИЛ-5 (IL-5R α), который находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Применение препарата приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов посредством антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности и значительно уменьшает эозинофильное воспаление, предотвращает обострения, облегчает симптомы и улучшает функции легких [28].

Дупилумаб – рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело, 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 применяется для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита и полипозного риносинусита [25].

Омализумаб стал первым таргетным препаратом, который рекомендован пациентам с неконтролируемой атопической БА. В июне 2003 г. омализумаб был одобрен

FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения пациентов с аллергической (IgE-опосредованной) астмой среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля на базисной терапии ИГКС (ингаляционными глюкокортикостероидами) и ДДБА (длительно действующими β_2 -агонистами). С 2007 г. его применение разрешено у взрослых и детей старше 6 лет в России. В 2020 г. в РФ был зарегистрирован первый биоаналог омализумаба – Генолар (АО «ГЕНЕРИУМ»), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований [29, 30]. В настоящее время в большинстве стран мира накоплен огромный опыт его использования у больных с аллергической БА, имеющих сенсибилизацию как минимум к одному из персистирующих внешних аллергенов. Именно введение омализумаба в клиническую практику открыло новую эру терапии, ориентированной на конкретные фенотипы астмы.

Омализумаб представляет собой комплексный продукт генной инженерии, полученный путем синтеза гуманизированных моноклональных антител в культуре клеток млекопитающих. Антитела состоят на 95% из белка, идентичного человеческому IgG, и на 5% из части, имеющей сродство (аффинность) к Cε3 фрагменту IgE человека. Действие омализумаба направлено на рецептор-связывающую часть IgE. При этом препарат не связывает IgE, фиксированный на клетках. Поэтому омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов FcεRI на поверхности клеток, что усиливает эффект препарата за счет значительного снижения дегрануляции тучных клеток [31–34].

Атопия и вирусные инфекции дыхательных путей синергетически способствуют развитию обострений астмы. Связывая IgE, омализумаб уменьшает плотность FcεRI на дендритных клетках, подавляет вирусиндуцированные обострения за счет восстановления синтеза интерферона-α плазматическими дендритными клетками, дефицит которых обнаружен у пациентов с аллергическими заболеваниями. В одном из наблюдений P.W. Neumann et al. инокуляция риновирусом приводила к падению функции легких и увеличению эозинофилии крови и оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) у пациентов с atopической БА. Изменения были более заметными у астматиков, у которых наблюдался высокий уровень общего сывороточного IgE. Анти-IgE-терапия уменьшала симптомы со стороны нижних дыхательных путей и улучшала показатели функций внешнего дыхания в острую фазу, давая наиболее выраженный эффект в течение первых 4 дней вирусной инфекции. В течение первых 8 нед. астматики, которые получили омализумаб, достигли лучшего контроля астмы, у них наблюдалось значительное снижение FeNO по сравнению с группой плацебо, уровень эозинофилии крови снизился в группе омализумаба уже к 4-му дню после инокуляции риновирусом [33].

Беременные женщины находятся в группе риска по вирусным обострениям БА, особенно вызванным вирусом гриппа. ИГКС уменьшают риск обострений астмы у беременных пациенток (уровень доказательности А), и базисная терапия жизненно необходима для поддержания контроля над заболеванием. Респираторные инфекции должны быть взяты под контроль у этой когорты пациентов. Неконтролируемое течение БА у матери прогнозирует риск раннего дебюта астмы у ребенка³ [34]. В настоящее время накоплены данные по применению биологической терапии неконтролируемой БА в период беременности/лактации только для препарата омализумаб [35].

Таким образом, применение препарата способствует снижению экспрессии высокоаффинных IgE-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также снижению уровней решающих маркеров воспаления в слизистом и подслизистом слоях бронхов при atopической БА.

Еще в публикации 2004 г. R. Djukanović et al. продемонстрировали значительное уменьшение количества тучных клеток в подслизистом слое бронхов по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,001$) после 16 нед. терапии пациентов с atopической астмой [36]. Было также показано, что омализумаб эффективно подавляет реакции ранней и поздней фаз аллергического ответа и значительно уменьшает эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов у больных atopической БА: 16-недельная терапия привела к достоверному снижению числа эозинофилов по сравнению с исходным значением ($p = 0,001$) и плацебо ($p = 0,01$) [37].

Лечение омализумабом пациентов с atopической БА уменьшает количество активированных эозинофилов, при этом интенсивность апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает, также снижается инфильтрация тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов [38].

Особенно важно подчеркнуть безопасность омализумаба. Образующиеся комплексы омализумаба – IgE неактивны, не влияют на комплемент и не представляют иммуногенной опасности [25]. Таким образом, омализумаб следует рассматривать как препарат, обладающий антиаллергическим и противовоспалительным действиями с высоким профилем безопасности.

ВОЗМОЖНОСТЬ МОДИФИКАЦИИ ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Болезнь-модифицирующая терапия – терапия, направленная на фундаментальные механизмы патогенеза БА и (или) патологические изменения в дыхательных путях. В долгосрочной перспективе болезнь-модифицирующая терапия должна достичь конечной цели – профилактики и излечения от астмы. Предварительные и очень обнадеживающие результаты получены по препарату омализумаб, который применяется длительное время (более 20 лет) как в рамках клинических исследований, так и в реальной клинической практике.

³ Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <http://www.ginasthma.org>.

В исследовании с лабораторными животными изучалось влияние омализумаба на *толщину базальной мембраны* (БМ). У мышей, получавших анти-IgE-терапию одновременно с клещами домашней пыли (КДП), наблюдалось достоверное уменьшение воспаления в дыхательных путях в сравнении с мышами, получавшими КДП или КДП + IgG, что подтверждено анализом мокроты и морфологическим исследованием БМ [39]. Эти данные позволили предположить, что анти-IgE-терапия может улучшать функцию легких и предотвращать их структурные изменения у больных БА [40]. В одном из исследований изучалось влияние длительной анти-IgE-терапии на толщину ретикулярной БМ и эозинофильную инфильтрацию в бронхах у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Биоптат был получен от 11 пациентов до и после 12 мес. лечения омализумабом. Толщину БМ и эозинофилы определяли с помощью анализа изображений под световым микроскопом. Были выявлены значительное уменьшение толщины БМ и снижение инфильтрации эозинофилов на фоне анти-IgE-терапии. Корреляции между снижением инфильтрации эозинофилов и уменьшением толщины БМ не было обнаружено [41]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [42, 43].

В исследовании M. Hoshino, J. Ohtawa пациенты с тяжелой персистирующей астмой, получающие базисную терапию ($n = 14$) и омализумаб, сравнивались с пациентами с аналогичной базисной терапией без омализумаба ($n = 16$). Исследование длилось 16 нед. В ходе наблюдения с помощью компьютерной томографии были оценены следующие параметры дыхательных путей: площадь стенки дыхательных путей с учетом площади поверхности тела, процентная площадь стенки, толщина стенки и площадь просвета в правом верхушечном сегментарном бронхе. Также оценивали процент эозинофилов в индуцированной мокроте, функцию легких и опросник качества жизни при астме (The Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ). Лечение омализумабом значительно уменьшило толщину стенки и увеличило просвет бронхов ($n = 14$). Также в этой группе отмечено значительное снижение эозинофилии мокроты. В группе омализумаба отмечено увеличение ОФВ1 (объема форсированного выдоха за одну секунду) на 200 мл и улучшение показателей качества жизни (AQLQ), которые коррелировали с изменениями КТ-параметров бронхов [44]. Подобные результаты получены и в исследовании T. Tajiri et al. 31 пациент с тяжелой БА получал омализумаб в течение 39 нед. На фоне проводимой терапии отмечено изменение параметров КТ (компьютерной томографии), отражающих снижение толщины стенки бронхов и увеличение их просвета. Эти изменения коррелировали со снижением фракции FeNO и уменьшением числа эозинофилов в мокроте. Полученные данные свидетельствуют о том, что омализумаб уменьшает толщину стенки дыхательных путей и снижает в них воспаление [45].

Исследования последних лет показали, что IgE непосредственно воздействует на клетки гладких мышц бронхов, которые экспрессируют на своей поверхности высоко- и низкоаффинные рецепторы к IgE, стимулируя диф-

ференцировку и усиливая констрикцию гладких мышц бронхов [46, 47]. Помимо прямого влияния на гладкие мышцы, IgE оказывает опосредованное стимулирующее действие на формирование ремоделирования ДП за счет вовлечения в воспалительный каскад реакций патогенеза БА и стимуляции продукции ИЛ-4, 5, 13 и трансформирующих факторов роста β (TGF β 1). Следует подчеркнуть, что IgE-воспаление активируется и в отсутствие аллергенов. Таким образом, анти-IgE-терапия оказывает воздействие на состояние гладких мышц бронхов [45, 48].

О влиянии омализумаба на модификацию естественного лечения БА можно судить и на основании клинических исследований. В открытом проспективном исследовании M.D.C. Vennera et al. оценивали устойчивость ответа у пациентов на фоне отмены анти-IgE-терапии. Было обследовано 49 пациентов, которые добровольно согласились прекратить лечение омализумабом после 6 лет терапии. Рецидив астмы определялся как любое тяжелое обострение астмы, связанное с потерей контроля. 12 пациентов перенесли рецидив в течение первого года наблюдения, а 7 – в течение 13 и 48 мес. Эти результаты свидетельствуют, что 60% пациентов, принимавших омализумаб в течение 6 лет, сохраняют контроль астмы на протяжении 4 лет после отмены препарата [49].

Другое исследование, подтверждающее возможность модификации течения БА у детей, было проведено C.E. Baena-Cagnani et al. Анти-IgE-терапия продолжалась в течение одного года. После ее отмены наблюдение за детьми продолжалось в течение 4 лет. В течение первых 3 лет у детей отсутствовали симптомы БА, потребность в ИГКС и препаратах – по потребности. Эти данные весьма оптимистичны, так как свидетельствуют о том, что при помощи омализумаба можно потенциально модифицировать естественное течение БА [50].

Эффективность омализумаба при тяжелой БА высокая, что хорошо документировано, однако оптимальная продолжительность лечения остается неясной. Дальнейшие исследования, вероятно, дадут ответ на этот важный вопрос.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент В., 1958 года рождения, наблюдается в городской клинической больнице имени Д.Д. Плетнева с диагнозом «тяжелая БА» с 1998 г. Из анамнеза известно, что страдает БА с 1990 г., когда после перенесенного ОРВИ впервые появились приступы удушья. При аллергообследовании выявлена сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам. У пациента никогда не было домашних животных. С 1992 г. принимал высокие дозы ИГКС. С 1994 г. базовая терапия включала преднизолон 15 мг ежедневно, флутиказон 1000 мкг и сальметерол 100 мкг. Тем не менее обострения БА происходили с частотой 3–4 раза в год и с госпитализациями также 3–4 раза в год, несколько раз в месяц пациент вызывал скорую помощь. В этот же период времени появилось резкое ухудшение носового дыхания, при исследовании выявлен полипозный риносинусит. Дважды проводились радикальные полипотомии. Течение заболевания в 1992–

1999 г. было тяжелым, неконтролируемым. Отмечены высокая эозинофилия (более 600 кл/мкл), выраженная обструкция: ОФВ1 – 62% от должных значений, ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) – 64%. Тест с бронхолитиком положительный, прирост составлял 300 мл и 17%, IgE – 400 МЕ/мл, базальный уровень кортизола крайне низкий. Пациент субъективно оценивал свое состояние как приемлемое, но при этом отмечал, что практически не мог выходить из дома и не мог работать. Несколько раз делались попытки отмены системных глюкокортикостероидов, но на дозе 10 мг возникало обострение, и вновь дозы стероидов повышали.

В 1998 г. пациенту в рамках клинического исследования была назначена терапия омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед. В течение первого года лечения состояние пациента значительно улучшилось. Не было обострений БА, облегчилось носовое дыхание, после 36 нед. лечения омализумабом были отменены системные стероиды, также увеличился ОФВ1 до 78% от должного.

В данном клиническом случае мы снижали преднизолон по 2,5 мг в 4 нед., при этом оценивали базальный уровень кортизола. Терапия омализумабом продолжалась в течение 8 лет, в 2006 г. препарат был отменен.

В 2019 г. проведено плановое обследование пациента. В настоящее время он принимает будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки и по потребности. Но дополнительные ингаляции крайне редки.

Обострений БА за весь период не было. Носовое дыхание свободное, без ухудшения. Данные обследования: КТ органов грудной клетки без особенностей, ОФВ1 – 81% от должного. Тест с бронхолитиком отрицательный, клинический анализ крови в норме. Пациент с 2000 г. успешно работает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При включении омализумаба в терапию пациентов с тяжелой атопической БА отмечено не только значительное снижение обострений заболевания, но и быстрое улучшение функции легких, существенное снижение зависимости от постоянного приема оральных глюкокортикостероидов, оказывающих значимое влияние на качество жизни. В целом препарат оказывает болезнью-модифицирующее влияние. Более 15 лет применения омализумаба и более 1,3 млн пациенто-лет экспозиции подтвердили безопасность этой терапии [25]. Большой интерес представляет изучение действия препарата при других аллергических заболеваниях. Недавние исследования показали, что омализумаб эффективен при ангионевротическом отеке, атопическом дерматите, пищевой аллергии [51–53].



Поступила / Received 28.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021
Принята в печать / Accepted 24.09.2021

Список литературы

1. Чучалин А.Г. *Бронхиальная астма*. М.: Медицина; 1985. 160 с. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/1564756/>.
2. 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. <https://doi.org/10.1111/joim.12466>.
3. Ishizaka T, Ishizaka K, Johansson S.G., Bennich H. Histamine release from human leukocytes by anti-gamma E antibodies. *J Immunol*. 1969;102(4):884–892. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/102/4/884/tab-article-info>.
4. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99(6):1187–1198. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/99/6/1187.long>.
5. Johansson S.G. Discovery and development of IgE assays. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(1 Suppl.):60–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1997.tb01828.x>.
6. Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–824. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x>.
7. Johansson S.G. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*. 1967;2(7523):951–953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90792-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90792-1).
8. Stanworth D.R. The discovery of IgE. *Allergy*. 1993;48(2):67–71. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb00687.x>.
9. Johansson S.G. The History of IgE: From discovery to 2010. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(2):173–177. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0174-3>.
10. Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(2):121–127. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=357§ion=4881>.
11. Lloyd C.M., Robinson D.S. Allergen-induced airway remodelling. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1020–1032. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150305>.
12. Romagnoli M., Caramori G., Braccioni F., Ravenna F., Barreiro E., Siafakas N.M. et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):552–557. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02683.x>.
13. Osborne M., Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):3. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61702-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61702-4).
14. Pearce N., Beasley R., Crane J., Burgess C., Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995;345(8941):41–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91159-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91159-6).
15. Kinoshita H., Kubota A., Kasuda S., Nishiguchi M., Ouchi H., Minami T. et al. An autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(5):404–406. <https://doi.org/10.2298/vsp0805404k>.
16. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225–1232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9).
17. Asher M.I., Stewart A.W., Mallol J., Montefort S., Lai C.K., Ait-Khaled N., Odhiambo J. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res*. 2010;11(1):8. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-8>.
18. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61446-4).
19. Fokkens W., Lund V., Mullol 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/>.
20. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
21. Kwah J.H., Peters A.T. Nasal polyps and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):380–384. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4252>.
22. 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. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
23. 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. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.003>.

24. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. *Клиническая иммунология*. Красноярск: Поликор; 2020. 386 с. <https://doi.org/10.17513/np.438>.
25. 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. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1298443>.
26. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9).
27. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5).
28. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney 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 β_2 -agonists (SIRIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
29. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014;(1):21–36. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetics.ru/jour/view/138>.
30. Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л., Рубаник Т.В. и др. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2020;30(6):782–796. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.
31. Palomares Ó., Sánchez-Ramón S., Dávila I., Prieto L., Pérez de Llano L., Leonart M. et al. divergEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1328. <https://doi.org/10.3390/ijms18061328>.
32. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R., Ayre G., Blogg M., Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701–708. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00533.x>.
33. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.035>.
34. Henriksen D.P., Boddte U., Sidenius K., Maltbaek N., Pedersen L., Madsen H. et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:49. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00442-0>.
35. Pfaller B., José Yepes-Nuñez J., Agache I., Akdis C.A., Alsalamah M., Bavbek S. et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(1):71–89. <https://doi.org/10.1111/all.14282>.
36. Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M., Jarjour N.N., Steel M., Chung K.F. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):583–593. <https://doi.org/10.1164/rccm.200312-1651OC>.
37. Van Rensen E.L., Evertse C.E., van Schadevijk W.A., van Wijngaarden S., Ayre G., Mauad T. et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2009;64(1):72–80. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01881.x>.
38. Noga O., Hanf G., Brachmann I., Klucken A.C., Kleine-Tebbe J., Rosseau S. et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1493–1499. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.028>.
39. Simeone-Penney M.C., Severgnini M., Rozo L., Takahashi S., Cochran B.H., Simon A.R. PDGF-induced human airway smooth muscle cell proliferation requires STAT3 and the small GTPase Rac1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(4):L698–L704. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00529.2007>.
40. Rabe K.F., Calhoun W.J., Smith N., Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy*. 2011;66(9):1142–1145. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x>.
41. Dal Negro R.W., Micheletto C., De Ferrari L., Folli C., Chiappori A., Canonica G.W. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(2):475–484. <https://doi.org/10.1177/039463201202500217>.
42. Riccio A.M., Mauri P., De Ferrari L., Rossi R., Di Silvestre D., Benazzi L. et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:6. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0143-1>.
43. Solidoro P., Patrucco F., de Blasio F., Brussino L., Bellocchia M., Dassetto D. et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619841274. <https://doi.org/10.1177/1753466619841274>.
44. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520–528. <https://doi.org/10.1159/000334701>.
45. Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Oguma T., Otsuka K. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a timeseries observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):470.e2–475.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.004>.
46. Pan S., Conaway S.J., Deshpande D.A. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Arch Biochem Biophys*. 2019;663:109–119. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.01.002>.
47. Roth M., Zhao F., Zhong J., Lardinois D., Tamm M. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0136549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136549>.
48. Roth M., Tamm M. The effects of omalizumab on IgE induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(2):152–160. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.11.022>.
49. Vennera M.D.C., Sabadell C., Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax*. 2018;73(8):782–784. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210017>.
50. Baena-Cagnani C.E., Teijeiro A., Canonica G.W. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):267–271. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000161>.
51. Kim D.H., Park K.Y., Kim B.J., Kim M.N., Mun S.K. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(5):496–500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04438.x>.
52. Naclerio R.M., Baroody F.M., Pinto J.M. Should clinicians use omalizumab for the treatment of nasal polyps? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):247. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.001>.
53. Gevaert P., Calus L., Van Zele T., Blomme K., De Ruyck N., Bauters W. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110.e1–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.

References

1. Chuchalin A.G. *Bronchial asthma*. Moscow: Meditsina; 1985. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://studfile.net/preview/1564756/>.
2. 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. <https://doi.org/10.1111/joim.12466>.
3. Ishizaka T., Ishizaka K., Johansson S.G., Bennich H. Histamine release from human leukocytes by anti-gamma E antibodies. *J Immunol*. 1969;102(4):884–892. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/102/4/884/tab-article-info>.
4. Ishizaka K., Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99(6):1187–1198. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/99/6/1187.long>.
5. Johansson S.G. Discovery and development of IgE assays. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(1 Suppl):60–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1997.tb01828.x>.
6. Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Buijzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–824. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x>.
7. Johansson S.G. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*. 1967;2(7523):951–953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90792-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90792-1).
8. Stanworth D.R. The discovery of IgE. *Allergy*. 1993;48(2):67–71. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb00687.x>.
9. Johansson S.G. The History of IgE: From discovery to 2010. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(2):173–177. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0174-3>.
10. Macharadze D.Sh. Modern clinical aspects of total and specific IgE evaluation. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2017;96(2):121–127. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=357§ion=4881>.
11. Lloyd C.M., Robinson D.S. Allergen-induced airway remodelling. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1020–1032. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150305>.

12. Romagnoli M., Caramori G., Braccioni F., Ravenna F., Barreiro E., Siafakas N.M. et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):552–557. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02683.x>.
13. Osborne M., Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):3. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61702-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61702-4).
14. Pearce N., Beasley R., Crane J., Burgess C., Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995;345(8941):41–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91159-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91159-6).
15. Kinoshita H., Kubota A., Kasuda S., Nishiguchi M., Ouchi H., Minami T. et al. An autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(5):404–406. <https://doi.org/10.2298/vsp0805404k>.
16. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225–1232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9).
17. Asher M.I., Stewart A.W., Mallol J., Montefort S., Lai C.K., Ait-Khaled N., Odhiambo J. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res*. 2010;11(1):8. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-8>.
18. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61446-4).
19. Fokkens W., Lund V., Mullol 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/>.
20. Brožek 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
21. Kwah J.H., Peters A.T. Nasal polyps and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):380–384. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4252>.
22. 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. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
23. 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. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.003>.
24. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. *Clinical immunology*. Krasnoyarsk: Polikor; 2020. 386 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/np.438>.
25. 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. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1298443>.
26. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9).
27. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5).
28. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney 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 β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
29. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I. et al. Guidelines of research biomedicine drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2014;1(1):21–36. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/138>.
30. Nenasheva N.M., Averyanov A.V., Il'ina N.I., Avdeev S.N., Osipova G.L., Rubanik T.V. et al. Comparative Study of Biosimilar Genolair® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2020;30(6):782–796. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.
31. Palomares Ó., Sánchez-Ramón S., Dávila I., Prieto L., Pérez de Llano L., Lleonart M. et al. diverEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1328. <https://doi.org/10.3390/ijms18061328>.
32. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R., Ayre G., Blogg M., Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701–708. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00533.x>.
33. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.035>.
34. Henriksen D.P., Bodtger U., Sidenius K., Maltbaek N., Pedersen L., Madsen H. et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:49. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00442-0>.
35. Pfaller B., José Yepes-Nuñez J., Agache I., Akdis C.A., Alsalamah M., Bavbek S. et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(1):71–89. <https://doi.org/10.1111/all.14282>.
36. Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M., Jarjour N.N., Steel M., Chung K.F. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):583–593. <https://doi.org/10.1164/rccm.200312-1651OC>.
37. Van Rensen E.L., Evertse C.E., van Schadewijk W.A., van Wijngaarden S., Ayre G., Mauad T. et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2009;64(1):72–80. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01881.x>.
38. Noga O., Hanf G., Brachmann I., Kluckner A.C., Kleine-Tebbe J., Rosseau S. et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1493–1499. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.028>.
39. Simeone-Penney M.C., Severgnini M., Roza L., Takahashi S., Cochran B.H., Simon A.R. PDGF-induced human airway smooth muscle cell proliferation requires STAT3 and the small GTPase Rac1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(4):L698–L704. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00529.2007>.
40. Rabe K.F., Calhoun W.J., Smith N., Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy*. 2011;66(9):1142–1145. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x>.
41. Dal Negro R.W., Micheletto C., De Ferrari L., Folli C., Chiappori A., Canonica G.W. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(2):475–484. <https://doi.org/10.1177/039463201202500217>.
42. Riccio A.M., Mauri P., De Ferrari L., Rossi R., Di Silvestre D., Benazzi L. et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:6. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0143-1>.
43. Solidoro P., Patrucco F., de Blasio F., Brussino L., Bellocchia M., Dassetto D. et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619841274. <https://doi.org/10.1177/1753466619841274>.
44. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520–528. <https://doi.org/10.1159/000334701>.
45. Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Oguma T., Otsuka K. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a timeseries observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):470.e2–475.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2014.06.004>.
46. Pan S., Conway S.J., Deshpande D.A. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Arch Biochem Biophys*. 2019;663:109–119. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.01.002>.
47. Roth M., Zhao F., Zhong J., Lardinois D., Tamm M. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0136549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136549>.
48. Roth M., Tamm M. The effects of omalizumab on IgE induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(2):152–160. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2009.11.022>.
49. Vennera M.D.C., Sabadell C., Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax*. 2018;73(8):782–784. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210017>.
50. Baena-Cagnani C.E., Teijeiro A., Canonica G.W. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):267–271. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000161>.
51. Kim D.H., Park K.Y., Kim B.J., Kim M.N., Mun S.K. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(5):496–500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04438.x>.
52. Naclerio R.M., Baroody F.M., Pinto J.M. Should clinicians use omalizumab for the treatment of nasal polyps? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):247. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.001>.
53. Gevaert P., Calus L., Van Zele T., Blomme K., De Ruyck N., Bauters W. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110.e1–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.

Информация об авторах:

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пульмонологии дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>; kniajeskaia@mail.ru

Анаев Эльдар Хусеевич, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>; el_anaev@hotmail.com

Белевский Андрей Станиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>; pulmobas@yandex.ru

Камелева Анастасия Андреевна, к.м.н., врач – аллерголог-иммунолог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>; yurenkova@mail.ru

Сафошкина Елена Викторовна, врач-пульмонолог, соискатель кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7709-6579>; safelena@yandex.ru

Кириченко Наталья Дмитриевна, врач-пульмонолог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-6547-8553>; loskutova83@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda P. Kniajeskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>; kniajeskaia@mail.ru

Eldar H. Anaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>; el_anaev@hotmail.com

Andrey S. Belevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>; pulmobas@yandex.ru

Anastasia A. Kameleva, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>; yurenkova@mail.ru

Elena V. Safoshkina, Pulmonologist, Applicant for the Department of Pulmonology of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7709-6579>; safelena@yandex.ru

Natalia D. Kirichenko, Pulmonologist, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6547-8553>; loskutova83@mail.ru

Клинический опыт применения будесонида/формотерола у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

И.В. Демко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

М.Г. Мамаева^{1,2}✉, <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>, marinamamaeva101@rambler.ru

Е.А. Собко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

А.Ю. Крапошина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

Н.В. Гордеева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>, natagorday@yandex.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени 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

Хроническая обструктивная болезнь легких на сегодняшний день остается одной из важнейших проблем современной медицины. Социальная значимость этого заболевания определяется ежегодными затратами здравоохранения на лечение пациентов с обострением ХОБЛ, а также по-прежнему высоким уровнем смертности и инвалидизации во всем мире. Основными целями лечения ХОБЛ являются замедление темпов прогрессирования заболевания, контроль над симптомами, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, а также снижение рисков обострения в будущем.

В настоящее время основными группами препаратов для базисной терапии ХОБЛ являются ингаляционные пролонгированные бронходилататоры из групп β_2 -адреномиметиков и М-холиноблокаторов, а также их комбинации. У пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, а также у пациентов с ХОБЛ с повышенным уровнем эозинофилов и частыми обострениями используются ингаляционные глюкокортикостероиды. Доказано, что добавление ИГКС к ДДБА у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения и частыми обострениями более эффективно влияет на легочную функцию и количество обострений. В клинических исследованиях показана взаимосвязь между уровнем эозинофилии крови и клиническими эффектами по предотвращению будущих обострений при использовании ИГКС в комбинации с ДДБА.

В нашем клиническом наблюдении у пациента со среднетяжелым течением ХОБЛ и эозинофилией крови > 300 кл/мкл при назначении монотерапии длительно действующими агонистами отмечались частые обострения заболевания. Добавление ИГКС к монотерапии длительно действующим агонистом позволило повлиять на частоту обострений и снизить уровень эозинофилов в крови.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, эозинофилы крови, длительно действующие β_2 -агонисты, ингаляционные кортикостероиды, будесонид/формотерол

Для цитирования: Демко И.В., Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Клинический опыт применения будесонида/формотерола у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2021;(16):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-26-31>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical experience of using formoterol/budesonid in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Irina V. Demko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Marina G. Mamaeva^{1,2}✉, <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>, marinamamaeva101@rambler.ru

Elena A. Sobko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

Natalia V. Gordeeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>, natagorday@yandex.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

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

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) today remains one of the most important problems of modern medicine. The social significance of this disease is determined by the annual health care costs for treating patients with exacerbated COPD, as well as the still high mortality and disability rates worldwide. The main goals of COPD treatment are to slow the rate of disease progression, control the symptoms, reduce the frequency of exacerbations and hospitalizations, and reduce the risk of future exacerbations.

Currently, the main groups of drugs for basic therapy of COPD are inhaled prolonged bronchodilators from the groups of β_2 -adrenergic agonists and M-anticholinergics, as well as their combinations. Patients with COPD and bronchial asthma, as well as patients with COPD with elevated levels of eosinophils and frequent exacerbations, inhaled glucocorticosteroids (ICS) are used. It has been proven that the addition of corticosteroids to LABA in patients with moderate to severe COPD and frequent exacerbations has a more effective influence on pulmonary function and the number of exacerbations. Clinical studies have shown the relationship between the level of blood eosinophilia and the clinical effects of preventing future exacerbations when using ICS in combination with LABA.

In our clinical observation, in patient with moderate COPD and blood eosinophilia > 300 cells/ μ L, when prescribing monotherapy with long-acting agonists, frequent exacerbations of the disease were noted. The addition of corticosteroids to monotherapy with a long-acting agonist made it possible to influence the frequency of exacerbations and reduce the level of eosinophils in the blood.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, blood eosinophils, long-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids, budesonide/formoterol

For citation: Demko I.V., Mamaeva M.G., Sobko E.A., Kraposhina A.Y., Gordeeva N.V. Clinical experience of using formoterol/budesonid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-26-31>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, на сегодняшний день остается одной из важнейших проблем современной медицины. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является четвертой ведущей причиной смерти во всем мире¹ [1]. По данным эпидемиологического исследования в рамках программы GARD, проведенного при участии 12 исследовательских центров Российской Федерации, распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а среди лиц общей популяции – 15,3% [2]. Социальная значимость этого заболевания определяется ежегодными затратами здравоохранения на лечение пациентов с обострением ХОБЛ, а также по-прежнему высоким уровнем смертности и инвалидизации во всем мире [3].

Как сказано в определении ХОБЛ, это заболевание, которое можно предотвратить и лечить. Основными целями лечения ХОБЛ являются замедление темпов прогрессирования заболевания, контроль над симптомами, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, а также снижение рисков обострения в будущем [4, 5]. На протяжении длительного периода происходит эволюция подходов к лечению ХОБЛ исходя из имеющихся фенотипов, гетерогенности популяции пациентов, страдающих ХОБЛ. Фенотип ХОБЛ – это комбинация таких признаков, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ и связаны с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания, смерть) [6, 7]. Пациенты с ХОБЛ, относящиеся к тому или иному фенотипу, имеют свои особенности течения заболевания, и, следовательно, к ним должны применяться разные терапевтические подходы [8, 9].

Современные принципы диагностики ХОБЛ основаны на комплексном подходе. Для клинической оценки пациентов с ХОБЛ, кроме рутинного сбора анамнеза, оценки факторов риска и респираторных симптомов, обязательно проведение спирометрии для выявления нарушений проходимости дыхательных путей, а также использование международных стандартизированных опросников для количественной оценки одышки: шкалы mMRC и CAT-теста – 8-пунктового вопросника для оценки влияния заболевания на качество жизни, использующихся для распределения пациентов в группы A-B-C-D [5, 10, 11]. Не менее важным моментом при обследовании больного с ХОБЛ является оценка количества и степени тяжести обострений в течение года. Частые обострения на фоне бронхолегочных инфекций усугубляют течение заболевания, снижают качество жизни, а также негативно влияют на функцию легких [5, 12]. Основными опросниками, разработанными для выявления обострений ХОБЛ и определения риска летальности при обострении ХОБЛ, использующимися в клинических исследованиях, являются: 14-пунктовый электронный дневник EXACT-PRO, DECAF (оценка риска летальности при обострении ХОБЛ), прогностическая шкала риска госпитальной летальности при обострении ХОБЛ SCOPEX (A score to predict short-term (6-month) risk of COPD exacerbations), BCSS (Breathlessness, Cough, Sputum Scale) [12].

Несмотря на появление новых препаратов для лечения ХОБЛ, остаются проблемы, связанные с несвоевременной диагностикой заболевания, уже на поздней стадии, с выраженными обструктивными нарушениями, высоким риском обострений, побочными действиями лекарственных средств и низкой приверженностью пациентов к лечению [11, 13].

В настоящее время основными группами препаратов для базисной терапии ХОБЛ являются ингаляционные пролонгированные бронходилататоры, относящиеся к группам β_2 -адреномиметиков и М-холиноблокаторов [4, 5, 9, 14]. Однако результаты проведенных исследований доказали

¹ Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report updated 2018. 80 p. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. p. 16.

связь локального и системного воспаления с обострениями, скоростью снижения функции легких, потерей массы тела и кардиоваскулярным риском, что является основанием для использования ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в лечении больных с ХОБЛ [15–17]. Доказано, что добавление ИГКС к ДДБА у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения и частыми обострениями более эффективно влияет на легочную функцию и количество обострений. Большинство исследований доказали положительный эффект фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА в сравнении с монотерапией ДДБА, снижающей количество обострений. В проведенных исследованиях показано уменьшение количества обострений на 8,4% при ХОБЛ среднетяжелого течения и снижение баллов при заполнении вопросника САТ, в то время как не было обнаружено различий в количестве госпитальных инфекций и пневмоний у исследованных групп больных [18–21]. Однако по мере длительности применения высоких доз ИГКС было отмечено учащение случаев заболевания пневмонией у больных ХОБЛ. В настоящее время накоплена доказательная база по использованию ингаляционных ГКС при ХОБЛ, оценены риски развития пневмонии [22, 23].

Часть текущих исследований показала взаимосвязь между уровнем эозинофилии крови и клиническими эффектами по предотвращению будущих обострений при использовании ИГКС в комбинации с ДДБА. Подсчет уровня эозинофилов крови может использоваться как индикатор ответа на применение ИГКС. Модели пациентов показали, что при низком уровне эозинофилов < 100 кл/мкл следует ожидать плохой ответ на лечение ИГКС, в то время как эозинофилия крови > 300 кл/мкл ассоциируется с хорошим эффектом при применении ИГКС. Поэтому подсчет эозинофилов крови может помочь в клинической оценке вероятности пользы добавления ИГКС к стандартной бронходилатационной терапии и может использоваться в качестве биомаркера в клинической оценке при принятии решения относительно использования ИГКС [24–26].

Предупреждение о риске развития пневмонии при применении ИГКС и их сочетаний с β_2 -адреномиметиками длительного действия вошло в документы GOLD и федеральные клинические рекомендации. Согласно этим документам, медицинскими показаниями для добавления ИГКС к бронходилатационной терапии являются сочетание ХОБЛ и БА, а также эозинофилия крови (>300 клеток в 1 мкл) у пациентов с повторными обострениями [1, 4].

Таким образом, с учетом полученных данных основой базисной терапии в группе больных с частыми обострениями являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их сочетания с длительно действующими бета-агонистами (ДДБА). Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что фиксированная комбинация «будесонид/формотерол» обладает рядом преимуществ при использовании у пациентов с тяжело и крайне тяжело протекающей ХОБЛ при наличии частых обострений, повышенном уровне эозинофилов крови, синдроме

перекреста БА и ХОБЛ [27–29]. В исследовании 2017 г. RISE показано, что будесонид/формотерол по сравнению с одним формотеролом достоверно снижают количество обострений ХОБЛ в течение года без увеличения частоты побочных эффектов [30].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К. 54 лет, работает водителем КамАЗа. Курильщик со стажем 44 года – 30 сигарет в день, ИК 66 пачек/лет. Семейный анамнез по бронхиальной астме не отягощен. Хронические заболевания отрицает. В течение 15 лет отмечает утренний кашель с отделением мокроты серого цвета. Одышка при быстрой ходьбе, подъеме в гору появилась 4 года назад. Ежегодно переносит ОРВИ, во время которой отмечает усиление кашля и увеличение количества отделяемой мокроты. В течение последних 1,5 года одышка значительно усилилась. Перестал делать тяжелую работу по дому. После первичного обращения к терапевту по месту жительства был направлен на обследование в поликлинику к пульмонологу краевой клинической больницы.

При осмотре состояние удовлетворительное. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторный звук легочный. В легких жесткое дыхание, над нижними отделами сухие свистящие хрипы. Частота дыхания 17 в минуту. Сатурация кислорода в покое 98%. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., ЧСС 78 уд/мин, ИМТ 23,4 кг/м².

При заполнении вопросника «САТ-тест» набрано 12 баллов, по шкале mMRC – 2 балла. Пульсоксиметрия показала сатурацию 98%. При проведении спирометрии выявлены следующие обструктивные нарушения: ФЖЕЛ 79–85%, ЖЕЛ 80–88%, ОФВ₁ 56–61%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,48, бронходилатационный тест отрицательный – прирост ОФВ₁ 8%. При проведении бодиплетизмографии выявлен обструктивный вариант нарушения механических свойств легких по обструктивному типу с увеличением ОЕЛ за счет умеренного снижения ЖЕЛ и значительного повышения ООЛ. Внутригрудной объем повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, выдоха – незначительно повышено.

При проведении р-графии легких органы грудной клетки без патологических изменений. При ЭхоКГ АО 3,3 см, ЛП 3,2 см, ПП 3,2 x 4,5 см, КСР 3,2 см, КДР 5,1 см, ФВ 67%, ТПСЖ 0,45 см, ПЖ 2,2 x 7,5 см, СДЛА 31 мм рт. ст. Аорта не расширена. Склероз аорты, кальциноз кольца и створок аортального и митрального клапанов 1+. Митральная недостаточность 1-й ст. Недостаточность ТК 1-й ст. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по первому типу. СФЛЖ в норме. В общем анализе крови на момент обследования Hb 156 г/л, E_r 4,51 x 10¹²/л, Le 6,1 x 10⁹/л, Tr 328 x 10⁹/л, п/я 2%, с/я 60%, мон. 10%, лим. 22%, эоз. 5%, СОЭ 11 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 305 кл/мкл. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой прошел 450 м, сатурация на фоне нагрузки 95%. С учетом исследований больному был установлен диагноз «ХОБЛ, среднетяжелое течение, GOLD II, бронхитический фенотип, группа В (низкий риск,

много симптомов, САТ-тест 12 баллов, mMRC 2 балла). ДН 0». Пациенту был назначен препарат из группы длительно действующих β_2 -агонистов — формотерол 12 мкг по две дозы 2 раза в день ежедневно.

На фоне регулярной бронходилатационной терапии пациент отмечал субъективно улучшение состояния в виде повышения переносимости физических нагрузок. Однако в течение года дважды проходил амбулаторное лечение по поводу обострения заболевания. Пациенту для купирования обострения назначались таблетированные антибактериальные препараты и однократно курс пероральных кортикостероидов.

В связи с неэффективностью назначенной терапии через 12 мес. пациент вновь направлен на прием к пульмонологу в поликлинику краевой клинической больницы. При осмотре состояние удовлетворительное. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторный звук легочный. В легких жесткое дыхание, над нижними отделами сухие свистящие хрипы. Частота дыхания 18 в минуту. Сатурация кислорода в покое 97%. Артериальное давление 124/80 мм рт. ст., ЧСС 84 уд/мин, ИМТ 23,12 кг/м².

При повторной консультации в поликлинике краевой клинической больницы пациенту была проведена спирометрия. ФЖЕЛ 74–82%, ЖЕЛ 78–85%, ОФВ₁ 50–55%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,43, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 6%. Таким образом, было зафиксировано снижение бронхиальной проходимости в течение года. При оценке по опроснику «САТ-тест» пациентом набрано 14 баллов. В развернутом анализе крови Hb 155 г/л, Eг 4,56 × 10¹²/л, Le 6,3 × 10⁹/л, Tr 338 × 10⁹/л, п/я 2%, с/я 60%, мон. 8%, лим. 22%, эоз. 8%, СОЭ 11 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 504 кл/мкл. Таким образом, у пациента количество обострений в течение года 2, а также имеется повышение уровня эозинофилов выше 300 кл/мкл. Врачом-пульмонологом было принято решение о пересмотре базисной терапии. Пациенту согласно федеральным клиническим рекомендациям Российского респираторного общества был назначен препарат будесонид/формотерол ДПИ в дозе 160/4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день. Даны рекомендации по ежеднев-

ному приему препарата, а также назначена дата следующего осмотра – через 6 мес.

При очередной консультации пульмонолога через 6 мес. в условиях поликлиники пациент отметил субъективно улучшение состояния — повышение переносимости физических нагрузок. За прошедшие 6 мес. обострений заболевания не отмечал. При проведении спирометрии ФЖЕЛ 78–84%, ЖЕЛ 75–82%, ОФВ₁ 58–62%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,44, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 5%. В развернутом анализе крови Hb 154 г/л, Eг 4,53 × 10¹²/л, Le 5,3 × 10⁹/л, Tr 331 × 10⁹/л, п/я 1%, с/я 60%, мон. 10%, лим. 25%, эоз. 4%, СОЭ 8 мм/ч. При подсчете уровня эозинофилов регистрировалось 212 кл/мкл. Пациенту было рекомендовано продолжить базисную терапию в прежнем объеме с оценкой эффективности через 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность фиксированной комбинации «будесонид/формотерол ДПИ» в дозе 160/4,5 мкг в качестве базисной терапии у пациента со среднетяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями и повышением уровня эозинофилии в крови. Тщательный отбор групп пациентов при назначении комбинированной терапии препаратами групп «иГКС/ДДБА» позволил снизить частоту обострений, влияя на риск обострений в будущем, а также воздействовать на выраженность симптомов (интенсивность одышки), снизить количество баллов по шкале «САТ-тест» и количество эозинофилов в 1 мкл. В то же время пациентом не отмечено побочных эффектов приема фиксированной комбинации «иГКС/ДДБА». Таким образом, тщательная всесторонняя клиническая оценка и персонифицированный подход к пациенту с ХОБЛ позволяют влиять не только на выраженность симптомов, но и на более долгосрочные цели в виде снижения риска обострений в будущем. 

Поступила / Received 15.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021

Принята в печать / Accepted 15.09.2021

Список литературы

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13–20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
2. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
3. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019;29(2):159–166. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166>.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3(3):15–54. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>.
5. Авдеев С.Н. Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016;26(5):591–603. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>.
6. Lange P., Halpin D.M., O'Donnell D.E., MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV₁. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11(Spec Iss):3–12. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85976>.
7. Burge P.R. Des définitions aux phénotypes de BPCO. From COPD definitions to COPD phenotypes. *Presse Med*. 2014;43(12):1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>.
8. Albert P., Agustí A., Edwards L., Tal-Singer R., Yates J., Bakke P. et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(8):701–708. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201458>.
9. Визель А.А., Визель И.Ю., Бакунина Е.А. Хроническая обструктивная болезнь легких. Современные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2016;(15):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-6-10>.
10. Овакимян К.В., Пахазникова М.А., Андреева Е.А., Кузнецова О.Ю., Плавинский С.Л. Диагностический алгоритм для выявления хронической обструктивной болезни легких на этапе оказания первичной медицинской помощи. *Вестник Северо-Западного государственного*

- медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018;10(2):44–51. <https://doi.org/10.17816/mechnikov.201810244-51>.
11. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), перемены как повод для обсуждения. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(1):62–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22933612>.
 12. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Жестков А.В., Постникова Л.Б. и др. Актуальность применения опросников для врачей и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с целью раннего выявления обострений (заключение совета экспертов Приволжского, Центрального и Южного федеральных округов России). *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(5):79–89. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(5\):79-89](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(5):79-89).
 13. Сви́дерская Л.Н., Симакова В.М., Демко И.В., Хендогоина В.Т., Кудрявцева А.Н., Третьяк Т.В. и др. Сравнительная оценка организации контроля доступности и качества оказания медицинской помощи в условиях краевой консультативной поликлиники. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;5(5):53–64. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1629_53.pdf.
 14. Демко И.В., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Мамаева М.Г., Соловьева И.А. Опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2020;21(1):90–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-90-95>.
 15. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I., MacNee W., Tal-Singer R., Miller B.E. et al. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>.
 16. King P. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med*. 2015;4(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0068-z>.
 17. Емельянов А.В., Лешенкова Е.Б., Сергеева Г.Р. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких: дискуссия продолжается. *Фарматека*. 2019;26(5):10–16. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.10-16>.
 18. Latorre M., Novelli F., Vagaggini B., Braidò F., Papi A., Sanduzzi A. et al. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS)/long-acting beta2-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;30:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.10.006>.
 19. Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения. *Медицинский совет*. 2015;17(1):24–31. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/422>.
 20. Nannini L.J., Poole P., Milan S.J., Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD006826. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006826>.
 21. Spencer S., Evans D.J., Karner C., Cates C.J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD007033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007033>.
 22. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68(11):1029–1036. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202872>.
 23. Suissa S., Coulombe J., Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest*. 2015;148(5):1177–1183. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0627>.
 24. Brusselle G., Pavord I.D., Landis S., Pascoe S., Lettis S., Morjaria N. et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21–31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.016>.
 25. Calverley P.M.A. A Light in the Darkness? The FLAME Trial, Blood Eosinophils, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1125–1127. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0560ED>.
 26. Yilmaz I., Turk M. What Should Be the Cutoff Value of Blood Eosinophilia as a Predictor of Inhaled Corticosteroid Responsiveness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1229–1230. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0892LE>.
 27. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M., Uryniak T., Martin U.J. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med*. 2012;106(2):257–268. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.020>.
 28. Scott L.J. Budesonide/formoterol Turbuhaler®: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2012;72(3):395–414. <https://doi.org/10.2165/11208460-000000000-00000>.
 29. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Загидуллин Ш.З., Купаев В.И. и др. Место фиксированной комбинации будесонид/формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение Совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017;27(1):114–121. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121>.
 30. Ferguson G.T., Tashkin D.P., Skärby T., Jorup C., Sandin K., Greenwood M. et al. Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: The 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study. *Respir Med*. 2017;132:31–41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.002>.

References

1. Ajsanov Z.R., Avdeev S.N., Arhipov V.V., Belevskij A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2017;27(1):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
2. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
3. Koncevaya A.V., Mukaneeva D.K., Balanova Yu.A., Hudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(2):159–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166>.
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R., Belevskij A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. et al. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2014;3(15):5–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>.
5. Avdeev S.N. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2016;26(5):591–603. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>.
6. Lange P., Halpin D.M., O'Donnell D.E., MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV₁. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11(Spec Iss):3–12. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85976>.
7. Burge P.R. Des définitions aux phénotypes de BPCO. From COPD definitions to COPD phenotypes. *Presse Med*. 2014;43(12):1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>.
8. Albert P., Agusti A., Edwards L., Tal-Singer R., Yates J., Bakke P. et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(8):701–708. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201458>.
9. Vigel A.A., Vigel I.Yu., Bakunina E.A. Chronic obstructive pulmonary disease. Modern approaches to therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;15(6):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-6-10>.
10. Ovakimyan K.V., Pahaznikova M.A., Andreeva E.A., Kuznecova O.Yu., Plavinskij S.L. Diagnostic algorithm for detecting chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named I.I. Mechnikov*. 2018;10(2):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov.201810244-51>.
11. Vigel A.A., Vigel I.Yu., Amirov N.B. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Change as a cause for discussion. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2015;8(1):62–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22933612>.
12. Ovcharenko S.I., Vigel A.A., Gamova I.V., Dobrotina I.S., Zhestkov A.V., Postnikova L.B. et al. The relevance of the use of questionnaires for doctors and patients with chronic obstructive pulmonary disease for the purpose of early detection of exacerbations (conclusion of the Council of Experts of the Volga, Central and Southern Federal Districts of Russia). *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(5):79–89. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(5\):79-89](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(5):79-89).
13. Sviderskaya L.N., Simakova V.M., Demko I.V., Hendogina V.T., Kudryavtseva A.N., Tret'yak T.V. et al. Comparative analysis of organising the control at availability and quality of health care in regional consultative polyclinic. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2016;5(5):53–64. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1629_53.pdf.
14. Demko I.V., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Mamaeva M.G., Solov'eva I.A. Experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;21(1):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-90-95>.
15. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I., MacNee W., Tal-Singer R., Miller B.E. et al. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>.
16. King P. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med*. 2015;4(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0068-z>.
17. Emel'yanov A.V., Leshchenko E.V., Sergeeva G.R. Inhaled glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease:

- the debate continues. *Farmateka*. 2019;26(5):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2019.5.10-16>.
18. Latorre M., Novelli F., Vagaggini B., Braido F., Papi A., Sanduzzi A. et al. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS)/long-acting beta2-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;30:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.10.006>.
 19. Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Approaches to drug therapy in patients with stable COPD: suggested treatment algorithm. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(17):24–31. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/422>.
 20. Nannini L.J., Poole P., Milan S.J., Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD006826. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006826>.
 21. Spencer S., Evans D.J., Karner C., Cates C.J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD007033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007033>.
 22. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68(11):1029–1036. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202872>.
 23. Suissa S., Coulombe J., Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest*. 2015;148(5):1177–1185. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0627>.
 24. Brussels G., Pavord I.D., Landis S., Pascoe S., Lettis S., Morjaria N. et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21–31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.016>.
 25. Calverley P.M.A. A Light in the Darkness? The FLAME Trial, Blood Eosinophils, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1125–1127. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0560ED>.
 26. Yilmaz I., Turk M. What Should Be the Cutoff Value of Blood Eosinophilia as a Predictor of Inhaled Corticosteroid Responsiveness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1229–1230. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0892LE>.
 27. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M., Uryniak T., Martin U.J. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med*. 2012;106(2):257–268. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.020>.
 28. Scott L.J. Budesonide/formoterol Turbuhaler®: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2012;72(3):395–414. <https://doi.org/10.2165/11208460-000000000-00000>.
 29. Ovcharenko S.I., Vigel A.A., Gamova I.V., Dobrotina I.S., Zagidullin Sh.Z., Kupaev V.I. et al. A role of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the Volga Federal district of Russia. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2017;27(1):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121>.
 30. Ferguson G.T., Tashkin D.P., Skärby T., Jorup C., Sandin K., Greenwood M. et al. Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: The 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study. *Respir Med*. 2017;132:31–41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.002>.

Информация об авторах:

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; demko64@mail.ru

Мамаева Марина Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; marinamamaeva101@rambler.ru

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; sobko29@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог легочно-аллергологического центра, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; angelina-maria@inbox.ru

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог легочно-аллергологического центра, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; natagorday@yandex.ru

Information about the authors:

Irina V. Demko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; demko64@mail.ru

Marina G. Mamaeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; marinamamaeva101@rambler.ru

Elena A. Sobko, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Department of Allergology, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sobko29@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; angelina-maria@inbox.ru

Natalia V. Gordeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; natagorday@yandex.ru

Респимат как новый стандарт устройства для ингаляционной терапии

В.В. Архипов, <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>, arkhipov@gmx.us

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1

Резюме

Эффективность ингаляционной терапии может значительно снижаться из-за целого ряда проблем. Так, ошибки при выполнении ингаляции могут на 22–95% по сравнению с оптимальным значением снизить дозу доставляемого препарата у больных, допускающих технические погрешности при использовании ингалятора. Субоптимальная скорость потока на вдохе у ряда больных хронической обструктивной болезнью легких и астмой часто является причиной технических ошибок во время ингаляции. При этом обучение пациентов не дает ожидаемого результата, так как в основе снижения потока – высокая гиперинфляция и ослабление дыхательной мускулатуры. Применение устаревших в техническом плане ингаляторов – еще одна существенная причина снижения эффективности терапии. Обучение пациентов и даже перевод на другой ингалятор не всегда позволяют увеличить эффективность терапии. Респимат – принципиально новое средство доставки, представленное в 2004 г., позволяет доставить в дыхательные пути от 39 до 67% от номинальной дозы, при этом степень легочной депозиции не зависит от потока на вдохе, а легочная депозиция препарата не снижается по мере усиления обструкции. По сравнению с порошковыми ингаляторами Респимат создает меньшее сопротивление потоку воздуха на вдохе. Кроме того, Респимат – активное устройство, которое не требует от больного усилий для перемещения аэрозольных частиц. Эти особенности позволяют рассматривать Респимат в качестве нового стандарта устройства для ингаляционной терапии. Настоящий обзор ставит своей целью познакомить читателей с основными особенностями ингалятора и результатами последних исследований.

Ключевые слова: техника ингаляций, доставка препарата, поток на вдохе, размер частиц, легочная депозиция

Для цитирования: Архипов В.В. Респимат как новый стандарт устройства для ингаляционной терапии. *Медицинский совет*. 2021;(16):32–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-32-37>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Respimat as the new standard for inhalation therapy devices

Vladimir V. Arkhipov, <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>, arkhipov@gmx.us

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

Abstract

The effectiveness of inhalation therapy can be significantly reduced by a number of problems. For example, inhalation technique errors can reduce the dose delivered by 22–95% compared to the optimal value in patients with technical errors in the use of the inhaler. Sub-optimal inspiratory flow rates in a number of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma are often the cause of technical errors during inhalation. Patient education does not produce the expected results, as the underlying cause of reduced flow is high hyperinflation and weakening of the respiratory musculature. The use of technologically outdated inhalers is another significant cause of reduced therapy effectiveness. Patient education and even conversion to a different inhaler do not always increase the effectiveness of therapy. Respimat, a brand new delivery agent introduced in 2004, allows 39% to 67% of the nominal dose to be delivered to the airways, while the degree of pulmonary deposit is independent of inspiratory flow and pulmonary drug deposit does not decrease with increasing obstruction. Compared to powder inhalers, Respimat creates less resistance to airflow on inhalation. In addition, Respimat is an active device that requires no effort on the part of the patient to move the aerosol particles. These features make Respimat the new standard for inhalation therapy. This review aims to familiarise readers with the main features of the Respimat and the latest research findings.

Keywords: inhalation technique, drug delivery, inspiratory flow, particle size, pulmonary deposition

For citation: Arkhipov V.V. Respimat as a new standard for inhalation therapy devices. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-32-37>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Назначая препараты в виде ингаляций, врач должен учитывать, что количество препарата, достигшего дыхательных путей, у разных пациентов может отличаться в несколько раз, что, разумеется, отражается на эффективности терапии астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Следует выделить несколько причин вариабельности. Во-первых, доставка препарата может снизиться на 22–95% по сравнению с оптимальным значением у больных, допускающих технические погрешности при использовании ингалятора [1]. Систематический обзор 144 публикаций показал, что плохая техника ингаляций отмечается у 31% больных [2], причем доля больных с серьезными ошибками не изменилась за последние 20 лет. Повторное обучение больных правилам выполнения ингаляции не дает стойкого эффекта: число ошибок заметно увеличивается уже спустя 12 нед. после обучения [3]. При этом частота ошибок заметно ниже (на 37%) у больных с высшим образованием [4].

Во-вторых, важной проблемой является неспособность больных обеспечить достаточный поток на вдохе через порошковый ингалятор. Проблема усугубляется тем, что врач, наблюдая за выполнением вдоха, не может распознать больных с субоптимальным потоком на вдохе, а приборы, позволяющие измерить объемную скорость при вдохе через ингалятор, пока недоступны в нашей стране [5]. Больные ХОБЛ с субоптимальным потоком на вдохе достоверно чаще совершают технические ошибки во время ингаляции, обострения у этих больных отмечаются почти в два раза чаще по сравнению с больными с оптимальным потоком [6]. Обучение не способно обеспечить увеличение потока на вдохе [7], так как причинами сниженного потока являются высокая гиперинфляция и снижение усилия дыхательной мускулатуры [5].

И наконец, степень доставки препарата зависит от технических особенностей ингалятора, в частности от размеров частиц, которые создает устройство, физических свойств аэрозольных частиц (порошок, суспензия или раствор) и от скорости потока частиц на выходе из ингалятора [8]. Так, например, легочная депозиция препаратов после вдоха через дозированный аэрозольный ингалятор составляет от 8 до 53% от отмеренной дозы [9].

Таким образом, успешная ингаляционная терапия должна опираться на правильный выбор ингалятора с учетом таких характеристики, как:

- 1) относительно низкая частота потенциальных ошибок при выполнении ингаляции;
- 2) способности ингалятора эффективно доставить препарат в дыхательные пути даже у больных с низким потоком на вдохе;

- 3) оптимальный размер частиц и выделение аэрозоля со скоростью, равной скорости обычного вдоха пациента.

Респимат – ингалятор, относимый к классу жидкостных устройств, оптимальным образом отвечает перечисленным требованиям, что позволяет рассматривать его как новый стандарт ингалятора для применения у широкого ряда больных ХОБЛ и астмой [10]. Настоящий обзор ставит своей целью рассмотреть основные особенности ингалятора и результаты последних исследований.

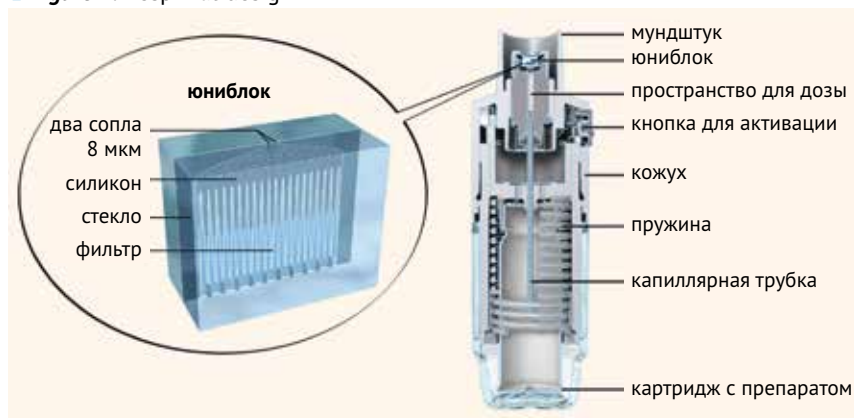
ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ И ТЕХНИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО РЕСПИМАТА

Первый прототип Респимата был создан в 1991 г., но к моменту появления в медицинской практике в 2004 г. этот ингалятор претерпел значительные технологические усовершенствования, которые позволяют оценивать его как один из наиболее совершенных современных ингаляторов [11]. Конструкция Респимата показана на *рис. 1*.

Респимат относится к классу жидкостных ингаляторов. Он объединяет в себе лучшие качества дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) – простоту, компактность, возможность быстро выполнить ингаляцию и положительные свойства небулайзера: ингалятор медленно (около 1,5 сек) выделяет аэрозоль, таким образом у больных не возникает проблем с координацией дыхания в процессе ингаляции.

В обычных ДАИ выделение аэрозоля происходит под воздействием давления, которое создает внутри баллончика испаряющийся пропеллент. В среднем это давление составляет 3–5 атм. Размеры сопла, через которое препарат покидает ингалятор, должны соответствовать уровню давления: при относительно низком давлении сопло ингалятора должно быть относительно широким, иначе жидкость будет выделяться по каплям, а образование аэрозольного облака станет невозможным. Поэтому диаметр сопла в ДАИ колеблется в пределах от 0,15 до 0,6 мм [12]. В результате через относительно широкое сопло препарат выделяется с большой скоростью, которая в точке на расстоянии 10 см от ингалятора составляет от 10 до 30 м/с, то есть 35–110 км/ч [8, 13]. Двигаясь с такой скоростью, частицы по инерции сталкива-

● **Рисунок 1.** Конструкция Респимата
● **Figure 1.** Respiamat design



ются с задней стенкой глотки. В результате большая часть дозы (от 50 до 80% [14]) осаждается в ротоглотке, проглатывается со слюной и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, вызывая нежелательные системные эффекты. Кроме того, доза препарата из ДАИ выделяется очень быстро – в среднем за 0,1–0,2 сек, что создает трудности для правильной координации вдоха [13].

Давление в Респимате создает не пропеллент, а механическая пружина. Это позволяет увеличить давление до 150 атм и одновременно уменьшить просвет сопла, через которое аэрозоль покидает ингалятор, до 0,0008 мм [15]. В результате скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м/с, а время выделения препарата удлинняется до 1,5 сек [8, 13].

Скорость, с которой аэрозольные частицы покидают Респимат, примерно соответствует скорости спокойного вдоха, что уменьшает турбулентность потока и риск столкновения частиц с поверхностью ротоглотки [8]. Как следствие, существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути. Ингалятор генерирует частицы размерами 3,3–3,7 мкм, что является оптимальным для доставки бронходилататоров [16].

Кроме того, длительное выделение препарата компенсирует недостатки в координации вдоха, которые при ингаляциях через ДАИ допускают 40–50% больных [17]. В результате по сравнению с ДАИ Респимат способен в несколько раз увеличить депозицию препарата в нижних дыхательных путях. В исследованиях с радиоактивной

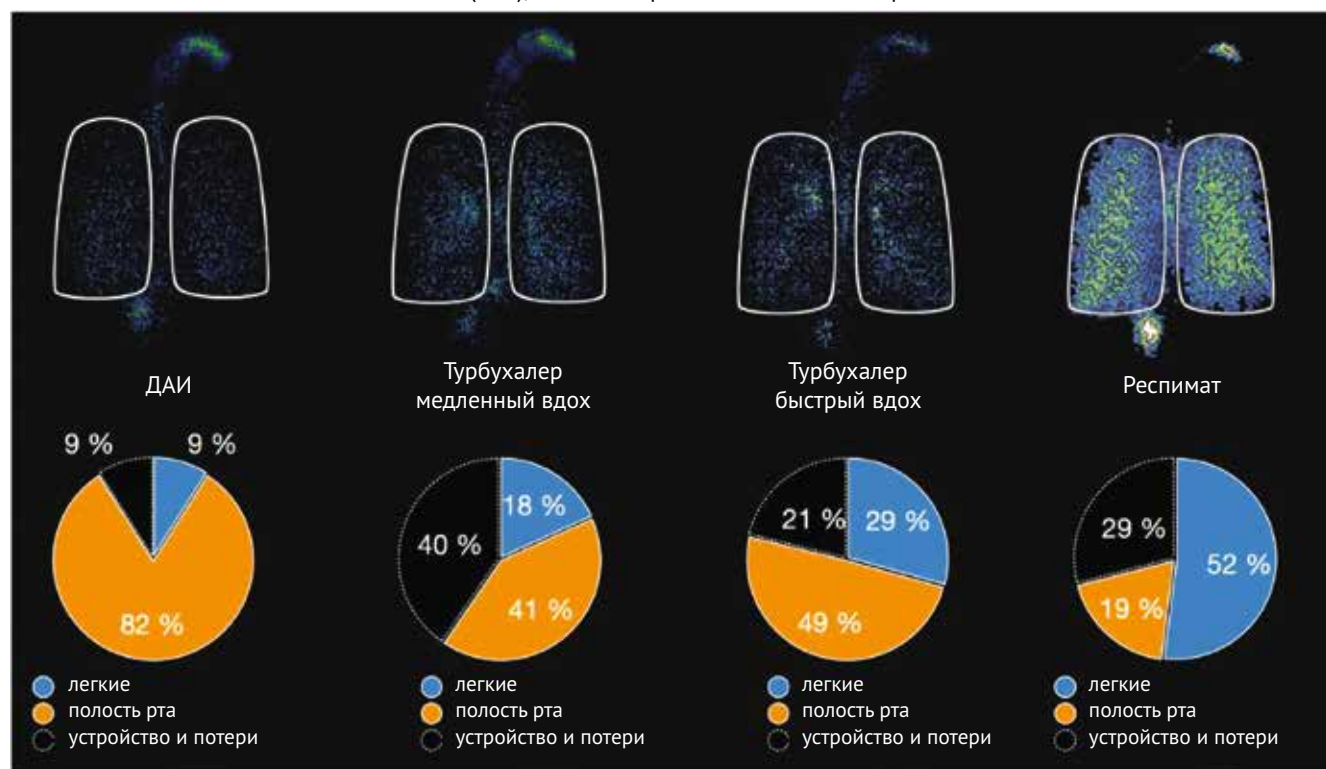
меткой легочная депозиция после ингаляции через Респимат составляет 52%, при этом в ротоглотке больного задерживается только 19% препарата – это одно из самых удачных соотношений между депозицией в легких и в полости рта для современных ингаляторов (рис. 2) [18].

Моделирование потока в дыхательных путях больных астмой показало, что по уровню легочной депозиции Респимат существенно превосходит такие ингаляторы, как Бризхалер, Джетуэйр и Эллипта [19–21] (рис. 3). Также важно отметить, что при ингаляции через Респимат степень легочной депозиции у больных ХОБЛ с обострением практически не отличается от уровня у больных в стабильном состоянии [22].

Систематический обзор 71 исследования, опубликованный в 2021 г. [9], сообщает, что уровень легочной депозиции в разных исследованиях Респимата у пациентов с астмой и ХОБЛ находится в диапазоне от 39 до 67% от дозы, при этом 60% частиц, создаваемых Респиматом, имеют средний аэродинамический диаметр < 5 мкм. Авторы обзора подчеркивают, что все ингаляционные устройства достигают центральных и периферических областей легких, но картина распределения частиц при назначении Респимата может быть лучше по сравнению с распределением частиц дозированного аэрозольного ингалятора. Кроме того, для эффективной ингаляции Респимат не требует высокой скорости вдоха.

В одном из последних исследований депозиции Спиривы Респимата и Спиолто Респимата *in silico* [20]

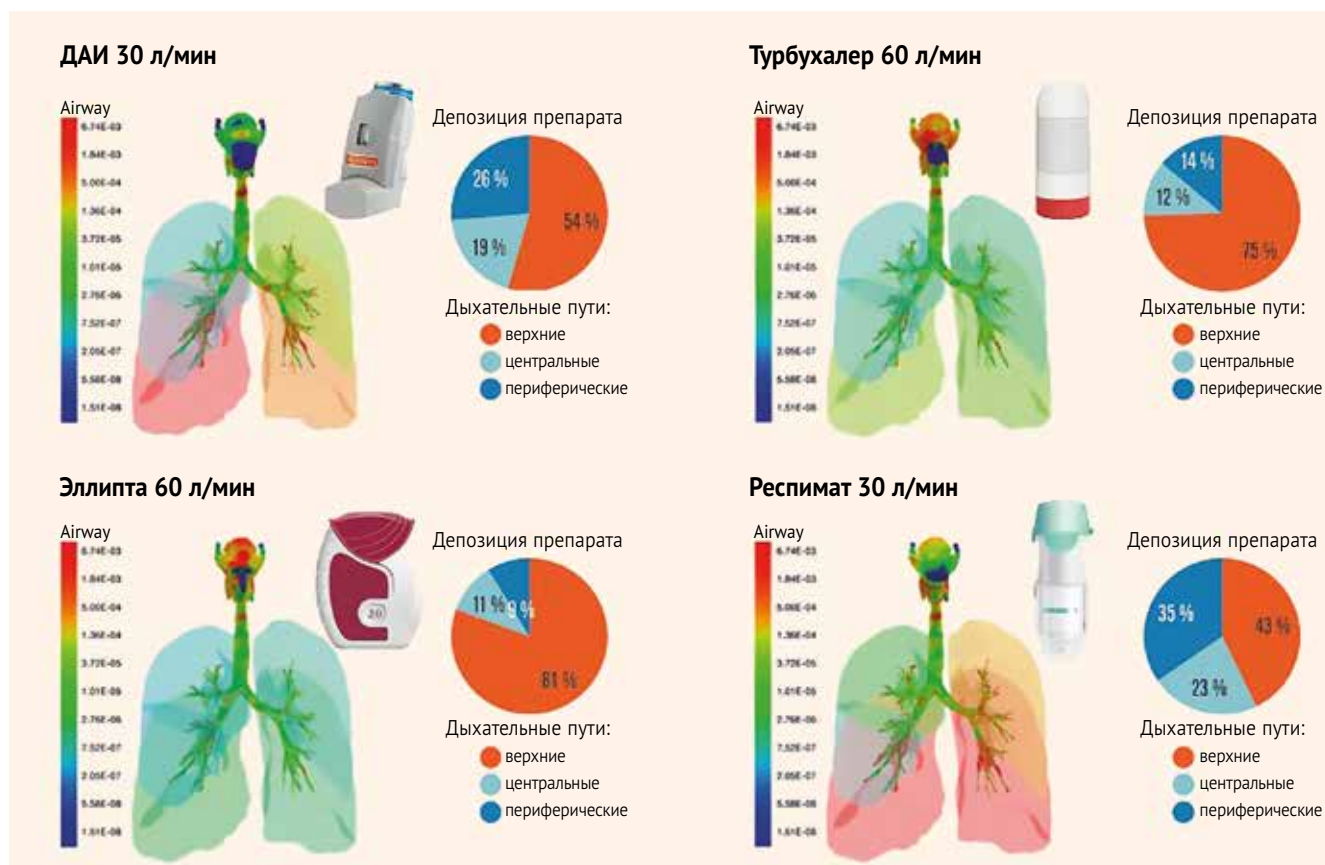
● **Рисунок 2.** Распределение препарата (в % от дозы) в легких и ротоглотке у больных хронической обструктивной болезнью легких после ингаляции через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), порошковый ингалятор Турбухалер и Респимат
● **Figure 2.** Distribution of drug (% of dose) in the lungs and oropharynx in patients with chronic obstructive pulmonary disease after inhalation with a metered dose inhaler (MDI), Turbuhaler powder inhaler and Rspimat



Примечание. Измерения выполнены посредством гамма-сцинтиграфии после ингаляции препарата, меченого ^{99m}Tc [18]

● **Рисунок 3.** Распределение препарата (в % от дозы) в легких и ротоглотке после ингаляции через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ, скорость потока на входе 30 л/мин), порошковые ингалятор Турбухалер и Эллипта (скорость потока на входе 60 л/мин) и Респимат (скорость потока на входе 30 л/мин)

● **Figure 3.** Distribution of drug (% of dose) in the lungs and oropharynx after inhalation with metered dose inhaler (MDI, inspiratory flow rate 30 l/min), powder inhaler Turbuhaler and Ellipta (inspiratory flow rate 60 l/min) and Respimat (inspiratory flow rate 30 l/min)



Примечание. Измерения выполнены на основе изображений дыхательных путей больных астмой, полученных на компьютерной томографии и моделирования компьютерной динамики потока с учетом размеров частиц [21]

было показано, что тяжесть бронхообструкции у больных ХОБЛ не влияет на степень доставки препарата через Респимат (рис. 4).

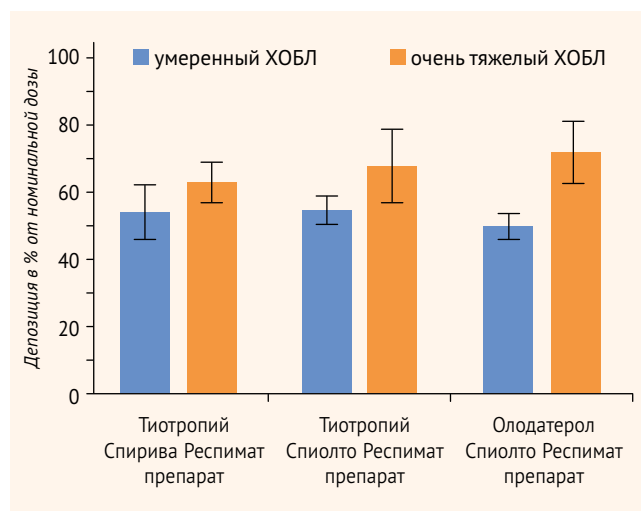
Респимат прост в использовании. При опросе 97,7% пациентов заявили, что использовать Респимат очень просто или просто. На вопрос: «Как быстро Вы почувствовали уверенность при использовании Респимата?» большинство (76,6%) больных ответили, что почувствовали уверенность после первого или второго опыта использования этого ингалятора. Среди больных, применявших для лечения ХОБЛ как Респимат, так и ДАИ, 74% отдали предпочтение Респимату, 19% – ДАИ и только 9% затруднились дать ответ¹. Ингаляции при помощи Респимата редко сопровождаются ошибками, например, 70% детей в возрасте 4–8 лет и 82,5% детей 9–12 лет выполняли ингаляции через Респимат технически безукоризненно [23].

РЕСПИМАТ И СКОРОСТЬ ИНСПИРАТОРНОГО ПОТОКА

Порошковые ингаляторы (ПИ) в последние годы широко применялись для доставки препаратов базисной терапии у больных астмой и ХОБЛ. С другой стороны, существу-

● **Рисунок 4.** Респимат обеспечивает высокую легочную депозицию независимо от тяжести хронической обструктивной болезни легких [20]

● **Figure 4.** Respimat provides high pulmonary deposition regardless of the severity of chronic obstructive pulmonary disease [20].



¹ Barczok M., Perleberg C., Kardos P., Hodder R. Presented at VIII Deutsches Aerosol Therapie Seminar, November, 2003. Marburg, 2003.

ют справедливые опасения относительно снижения эффективности ПИ у больных с недостаточным потоком на вдохе. Дело в том, что ПИ являются пассивными устройствами с собственным высоким сопротивлением. Поэтому выполнение ингаляции требует дополнительной энергии, которая обеспечивает три принципиальных процесса [24]:

- преодоление сопротивления ингалятора;
- перемещение частиц из ингалятора в дыхательные пути;
- деагломерацию (в порошковых ингаляторах за счет сил адгезии мелкие частицы образуют крупные агломераты, поэтому требуется дополнительная энергия для того, чтобы в ходе столкновений в турбулентном потоке эти агломераты разрушились до частиц оптимального размера).

Единственным источником энергии для этих процессов является активный вдох больного. Поэтому для эффективной ингаляции через ПИ от больного требуется создать поток на вдохе с объемной скоростью не менее 0,5–1,0 л/с (для разных ПИ оптимальный поток на вдохе может варьироваться) и удерживать эту объемную скорость на протяжении 2–3 сек [24, 25]. В то же время у больных с тяжелым течением астмы и особенно при тяжелой ХОБЛ происходят значительное снижение объема вдоха [26, 27] и уменьшение силы дыхательной мускулатуры [28], что значительно ограничивает инспираторный поток. Объемная скорость вдоха также может быть снижена у лиц низкого роста и детей.

Наблюдательные исследования у больных ХОБЛ показывают, что от 19 до 78% с длительным течением ХОБЛ имеют сниженный (< 1 л/мин) инспираторный поток. А среди пациентов, перенесших обострение ХОБЛ, на момент выписки из стационара от 32 до 47% не могут выполнить адекватный вдох [29]. Целый ряд исследований показал снижение эффективности порошковых ингаляторов у лиц с субоптимальным потоком на вдохе. В частности, у больных, не способных выполнить вдох с должным усилием, чаще отмечались обострения ХОБЛ [6, 30, 31].

По сравнению с порошковыми ингаляторами Респимат создает меньшее сопротивление потоку воздуха на вдохе (38 и 62% от сопротивления ингаляторов Эллипта и Бризхалер соответственно [32]). Кроме того, Респимат – активное устройство, которое не требует от больного усилий для перемещения аэрозольных частиц. Поэтому

он эффективен даже при самых низких объемных скоростях вдоха. Это делает Респимат ингалятором выбора для лиц с субоптимальным экспираторным потоком.

Подбор ингалятора с учетом пиковой скорости потока на вдохе позволяет дополнительно, почти в два раза (11,9 по сравнению с 21,1%, $p = 0,019$), снизить число больных с обострениями ХОБЛ по сравнению с подбором ингалятора без учета скорости вдоха [33].

К сожалению, в нашей стране не ободнены устройства, позволяющие измерять поток на вдохе с учетом сопротивления ингалятора. Однако больных с субоптимальным потоком на вдохе можно заподозрить на основании клинических и демографических особенностей. Согласно мнению отечественных экспертов, к таким особенностям относятся: гиперинфляция легких, тяжелое течение ХОБЛ, пожилой возраст пациента, нейромышечные нарушения, инсульт и другие причины, которые не позволяют пациенту сделать интенсивный вдох, состояние после недавно перенесенного обострения и эмфизематозный фенотип ХОБЛ [5]. У больных с субоптимальным потоком на вдохе назначение препаратов при помощи Респимата или небулайзера клинически более оправдано по сравнению с назначением порошковых ингаляторов [34].

ВЫВОДЫ

Респимат обеспечивает высокий уровень депозиции независимо от тяжести бронхообструкции и способности больного выполнить вдох с усилием. Большинство больных выполняют ингаляции через Респимат без критических ошибок. Наконец, благодаря низкой скорости потока аэрозоля после ингаляции препарат депонирует в нижних дыхательных путях в существенно большей степени, чем в ротоглотке. Все сказанное позволяет рассматривать Респимат как новый стандарт устройства для ингаляционной терапии – универсальный ингалятор, который может быть назначен практически любому больному независимо от возраста, тяжести заболевания и величины инспираторного потока.



Поступила / Received 20.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2021

Принята в печать / Accepted 28.08.2021

Список литературы / References

1. Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Looysen E.E., van der Schaaf L., Jansen H.M., de Haan R.J. Reliability in the Assessment of Videotaped Inhalation Technique. *J Aerosol Med.* 2007;20(4):429–433. <https://doi.org/10.1089/jam.2007.0623>.
2. Sanchis J., Gich I., Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest.* 2016;150(2):394–406. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.041>.
3. Price D.B., Thomas V., Richard Dekhuijzen P.N., Bosnic-Anticevich S., Roche N., Lavorini F. et al. Evaluation of Inhaler Technique and Achievement and Maintenance of Mastery of Budesonide/Formoterol Spiromax® Compared with Budesonide/Formoterol Turbuhaler® in Adult Patients with Asthma: the Easy Low Instruction Over Time (ELIOT) study. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0665-x>.
4. Ding N., Zhang W., Wang Z., Bai C., He Q., Dong Y. et al. Prevalence and Associated Factors of Suboptimal Daily Peak Inspiratory Flow and Technique Misuse of Dry Powder Inhalers in Outpatients with Stable Chronic Airway Diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1913–1924. <https://doi.org/10.2147/COPD.S311178>.
5. Айсанов З.Р., Архипов В.В., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Демко И.В., Жестков А.В. и др. Ограничения инспираторного потока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: важность оценки в клинической практике. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология.* 2020;30(6):805–811. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-805-811>.
6. Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Avdeev S.N., Antonov V.N., Demko I.V., Zhestkov A.V. et al. Suboptimal Peak Inspiratory Flow Rate in COPD Patients: the Importance of Assessment in Clinical Practice. Expert Council Consensus. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2020;30(6):805–811. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-805-811>.
7. Represas-Represas C., Aballe-Santos L., Fernández-García A., Priegue-Carrera A., López-Campos J.L., González-Montaos A. et al. Evaluation of Suboptimal Peak Inspiratory Flow in Patients with Stable COPD. *J Clin Med.* 2020;9(12):E3949. <https://doi.org/10.3390/jcm9123949>.

7. Al-Showair R.A., Tarsin W.Y., Assi K.H., Pearson S.B., Chrystyn H. Can All Patients with COPD Use the Correct Inhalation Flow with All Inhalers and Does Training Help. *Respir Med.* 2007;101(11):2395–2401. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.008>.
8. Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G.C. (eds.). *Drug Delivery to the Lung*. CRC Press; 2001. 536 p. Available at: https://www.researchgate.net/publication/329911621_Drug_delivery_to_the_lung.
9. Balóira A., Abad A., Fuster A., García-Rivero J.L., García-Sidro P., Márquez-Martin E. et al. Lung Deposition and Inspiratory Flow Rate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Different Inhalation Devices: A Systematic Literature Review and Expert Opinion. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1021–1033. <https://doi.org/10.2147/COPD.S297980>.
10. Hanania N.A., Braman S., Adams S.G., Adewuya R., Ari A., Brooks J. et al. The Role of Inhalation Delivery Devices in COPD: Perspectives of Patients and Health Care Providers. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2018;5(2):111–123. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.5.2.2017.0168>.
11. Wachtel H., Kattenbeck S., Dunne S., Disse B. The Respimat® Development Story: Patient-Centered Innovation. *Pulm Ther.* 2017;3(1):19–30. <https://doi.org/10.1007/s41030-017-0040-8>.
12. Newman S.P. Principles of Metered-Dose Inhaler Design. *Respir Care.* 2005;50(9):1177–1190. Available at: <http://rc.rcjournal.com/content/50/9/1177.short>.
13. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C., Scaffidi L., Spallek M., Wachtel H. Comparison of the Aerosol Velocity and Spray Duration of Respimat Soft Mist Inhaler and Pressurized Metered Dose Inhalers. *J Aerosol Med.* 2005;18(3):273–282. <https://doi.org/10.1089/jam.2005.18.273>.
14. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved Airway Targeting with the CFC-Free HFA-Beclomethasone Metered-Dose Inhaler Compared with CFC-Beclomethasone. *Eur Respir J.* 1998;12(6):1346–1353. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12061346>.
15. Perriello E.A., Sobieraj D.M. The Respimat Soft Mist Inhaler, a Novel Inhaled Drug Delivery Device. *Conn Med.* 2016;80(6):359–364. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509644/>.
16. Criée C.P., Meyer T., Petro W., Sommerer K., Zeising P. In vitro Comparison of Two Delivery Devices for Administering Formoterol: Foradil P and Formoterol Ratiopharm Single-Dose Capsule Inhaler. *J Aerosol Med.* 2006;19(4):466–472. <https://doi.org/10.1089/jam.2006.19.466>.
17. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V., Cinti C., Lodi M., Martucci P. et al. Inhaler Mishandling Remains Common in Real Life and Is Associated with Reduced Disease Control. *Respir Med.* 2011;105(6):930–938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.005>.
18. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of Corticosteroid Aerosol in the Human Lung by Respimat Soft Mist Inhaler Compared to Deposition by Metered Dose Inhaler or by Turbuhaler Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med.* 2005;18(3):264–272. <https://doi.org/10.1089/jam.2005.18.264>.
19. Ciciliani A., Wachtel H., Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ Inhaler and DPI Aerosol Deposition by Combined In Vitro Measurements and CFD Simulations. *Respir Drug Delivery.* 2014;2:453–456. Available at: <https://www.rddonline.com/rdd/article.php?id=0&sid=103&ArticleID=1942&return=1>.
20. Ciciliani A.M., Denny M., Langguth P., Voshaar T., Wachtel H. Soft Mist™ Inhaler Mono and Fixed-Dose Combination Therapies: An *in vitro/in silico* Analysis. *COPD.* 2021;18(1):91–100. <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1853091>.
21. Iwanaga T., Kozuka T., Nakanishi J., Yamada K., Nishiyama O., Sano H. et al. Aerosol Deposition of Inhaled Corticosteroids/Long-Acting β_2 -Agonists in the Peripheral Airways of Patients with Asthma Using Functional Respiratory Imaging, a Novel Imaging Technology. *Pulm Ther.* 2017;3(1):219–231. <https://doi.org/10.1007/s41030-017-0036-4>.
22. Erdélyi T., Lázár X., Odler B., Bohács A., Eszes N., Jókay Á. Reproducibility of Inhaler Use and Pulmonary Drug Deposition in COPD. *Eur Respir J.* 2016;48:PA960. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA960>.
23. Kamin W., Frank M., Kattenbeck S., Moroni-Zentgraf P., Wachtel H., Zielen S. A Handling Study to Assess Use of the Respimat® Soft Mist™ Inhaler in Children Under 5 Years Old. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015;28(5):372–381. <https://doi.org/10.1089/jamp.2014.1159>.
24. De Boer A.H., Hagedoorn P., Hoppentocht M., Buttini F., Grasmeijer F., Frijlink H.W. Dry Powder Inhalation: Past, Present and Future. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(4):499–512. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1224846>.
25. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H., Devadason S.G., Dhand R., Diot P. et al. What the Pulmonary Specialist Should Know about the New Inhalation Therapies. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1308–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166410>.
26. Janssens W., VandenBranden P., Hardeman E., De Langhe E., Philips T., Troosters T. et al. Inspiratory Flow Rates at Different Levels of Resistance in Elderly COPD Patients. *Eur Respir J.* 2008;31(1):78–83. <https://doi.org/10.1183/09031936.00024807>.
27. Jordanoglou J., Pride N.B. Factors Determining Maximum Inspiratory Flow and Maximum Expiratory Flow of the Lung. *Thorax.* 1968;23(1):33–37. <https://doi.org/10.1136/thx.23.1.33>.
28. Kabitz H.J., Walterspacher S., Walker D., Windisch W. Inspiratory Muscle Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Depending on Disease Severity. *Clin Sci (Lond).* 2007;113(5):243–249. <https://doi.org/10.1042/CS20060362>.
29. Mahler D.A. Peak Inspiratory Flow Rate as a Criterion for Dry Powder Inhaler Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(7):1103–1107. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201702-156PS>.
30. Loh C.H., Peters S.P., Lovings T.M., Ohar J.A. Suboptimal Inspiratory Flow Rates Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Readmissions. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(8):1305–1311. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-903OC>.
31. Patel T., Karle E., Letvin A., Epstein N., Cheney R., Kravac A. The Implications of Inhaler Device Selection Based Upon Peak Inspiratory Flow. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A4301. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4301.
32. Ciciliani A.M., Langguth P., Wachtel H. *In vitro* Dose Comparison of Respimat® Inhaler with Dry Powder Inhalers for COPD Maintenance Therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1565–1577. <https://doi.org/10.2147/COPD.S115886>.
33. Chen S.Y., Huang C.K., Peng H.C., Tsai H.C., Huang S.Y., Yu C.J., Chien J.Y. Peak-Inspiratory-Flow-Rate Guided Inhalation Therapy Reduce Severe Exacerbation of COPD. *Front Pharmacol.* 2021;12:704316. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.704316>.
34. Mahler D.A. The Role of Inspiratory Flow in Selection and Use of Inhaled Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med.* 2020;161:105857. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105857>.

Информация об авторе:

Архипов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1; arkhipov@gmx.us

Information about the author:

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; arkhipov@gmx.us

Фармакотерапевтическая стратегия ведения больных ХОБЛ: фокус на «двойные» бронходилататоры

А.И. Синопальников, <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>, aisyn@list.ru

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

Резюме

В качестве приоритетного направления фармакотерапевтической стратегии ХОБЛ инициативой GOLD в течение двух десятилетий неизменно указывается применение бронходилататоров. Авторы международных и национальных клинических рекомендаций рассматривают фиксированные комбинации длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих холиноблокаторов (ДДХБ) как препараты «первой линии» у большинства пациентов с ХОБЛ. Многочисленные клинические исследования показали, что фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ обеспечивают оптимальную бронходилатацию и играют первостепенную роль в предотвращении обострений ХОБЛ. Превосходя плацебо и активный контроль, ДДБА, ДДХБ, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС/ДДБА), комбинированные бронходилататоры могут отличаться по своему терапевтическому потенциалу. Имеющаяся доказательная база в настоящее время не позволяет сделать однозначный выбор в пользу той или иной фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ. С появлением на фармацевтическом рынке «тройных» комбинаций (ИГКС/ДДБА/ДДХБ) с особой остротой встал вопрос об их сравнении с «двойными» бронходилататорами. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют утверждать, что применение «тройной» терапии не рассматривается в качестве стартового варианта лечения ХОБЛ и целесообразно только в подгруппе пациентов с более высоким исходным риском обострения заболевания: при наличии анамнестических указаний на перенесенные обострения ≥ 1 , потребовавшие назначения системных антибиотиков и/или глюкокортикостероидов, или обусловившие необходимость госпитализации в течение предыдущего года. Таким образом, ИГКС-содержащая терапия оправдана лишь в случаях повторных обострений ХОБЛ средней степени тяжести или единичных эпизодов тяжелого обострения, несмотря на продолжающийся прием ДДБА/ДДХБ, а также у отдельных категорий больных, воспалительный профиль которых предполагает «ответ» на ИГКС.

Ключевые слова: бронходилататоры, фиксированные комбинации, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие холиноблокаторы, умеклидиния бромид/вилантерол

Для цитирования: Синопальников А.И. Фармакотерапевтическая стратегия ведения больных ХОБЛ: фокус на «двойные» бронходилататоры. *Медицинский совет*. 2021;(16):38–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-38-44>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacotherapeutic strategy for COPD patients: focus on dual bronchodilators

Alexander I. Sinopalnikov, <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>, aisyn@list.ru

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

Abstract

For two decades, the GOLD Initiative has consistently identified the use of bronchodilators as a priority in the pharmacotherapeutic strategy for COPD. The authors of international and national clinical guidelines consider fixed combinations of long-acting beta2-agonists (LABAs) and long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMAs) as “first-line” drugs in most patients with COPD. Numerous clinical studies have shown that fixed LABAs/LAMAs combinations provide optimal bronchodilation and play a paramount role in preventing exacerbations of COPD. Outperforming placebo and active controls, LABAs, LAMAs, inhaled glucocorticosteroids (ICS)/LABAs combination bronchodilators may differ in their therapeutic potential. The available evidence base currently does not allow to make an unambiguous choice in favor of one or another fixed LABAs/LAMAs combination. With the appearance of “triple” combinations (ICS/LABAs/LAMAs) on the pharmaceutical market, the issue of their comparison with “dual” bronchodilators has become particularly acute. Currently available data suggest that the use of “triple” therapy is not considered as a starting treatment option for COPD and is appropriate only in a subgroup of patients with a higher baseline risk of exacerbations: in the presence of a history of exacerbations ≥ 1 , which required prescription of systemic antibiotics and/or glucocorticosteroids, or necessitated hospitalization during the previous year. Thus, ICS-containing therapy is justified only in cases of recurrent exacerbations of moderate COPD or single episodes of severe exacerbations, despite the continued administration of LABAs/LAMAs, as well as in certain categories of patients whose inflammatory profile suggests a “response” to ICS.

Keywords: bronchodilators, fixed combinations, long-acting beta2-agonists, long-acting cholinoblockers, umeclidinium bromide/vilanterol

For citation: Sinopalnikov A.I. Pharmacotherapeutic strategy for COPD patients: focus on dual bronchodilators. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-38-44>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заключенные в ежегодно обновляемых на протяжении последних 20 лет редакциях инициативы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) подходы к ведению больных ХОБЛ в качестве приоритетного направления фармакотерапевтической стратегии неизменно указывают на применение бронходилататоров [1, 2]. Выбор этой стратегии отнюдь не случаен и аргументируется их многочисленными саногенетическими эффектами (табл. 1), достигаемыми, главным образом, прямым стимулирующим действием на β_2 -адренорецепторы (β_2 -агонисты) и непрямым – посредством блокады влияния ацетилхолина на мускариновые холинорецепторы (холиноблокаторы или антихолинэргические препараты) [3–5]. 2010-е гг. ознаменовались появлением целого ряда длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих холиноблокаторов (ДДХБ) (табл. 2), а также их фиксированных комбинаций (табл. 3).

По мнению экспертов инициативы GOLD фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ следует рассматривать как препараты «первой линии» у большинства больных с симптоматическим течением ХОБЛ и практически у каждого, кто нуждается в регулярной поддерживающей терапии¹.

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2021. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2021-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.

● **Таблица 1.** Фармакологические и клинические эффекты бронходилататоров у больных ХОБЛ

● **Table 1.** Pharmacological and clinical effects of bronchodilators in COPD patients

Фармакологические эффекты
А. Релаксация гладкомышечных клеток бронхов • бронходилатация (↑ ОФВ1) • ↓ «воздушные ловушки», ↓ гиперинфляция
Б. Небронходилатирующие эффекты • β_2-агонисты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов из эпителиальных клеток, мастоцитов, эозинофилов, нейтрофилов [3]; цитопротекция слизистой бронхов [4]; стимуляция мукоцилиарного транспорта [5] и др. • антихолинэргические препараты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов (ERK1/2-зависимое высвобождение лейкотриена B4) • антинейтрофильный эффект [5]
Клинические эффекты
• ↓ одышка (↓ сопротивление дыхательных путей; ↓ статическая гиперинфляция) • ↑ толерантность к физической нагрузке (↓ динамическая гиперинфляция) • ↑ качество сна (↓ ночной бронхоспазм) • ↑ качество жизни • ↓ частота обострений заболевания

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек.; ERK 1/2 – внеклеточные сигналы, регулируемые киназы

Сходную точку зрения мы находим и на страницах большинства национальных рекомендаций по ведению больных ХОБЛ, в т. ч. и российских. Назначение фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ является приоритетным у каждого больного высокого риска независимо от клинического фенотипа, что определяется тяжелой/крайне тяжелой бронхиальной обструкцией или выраженной одышкой ≥ 2 по шкале mMRC (modified Medical Research Council) [6], или, по крайней мере, двумя эпизодами нетяжелого обострения, или потребовавшим госпитализации одним эпизодом тяжелого обострения за истекший год, или комбинацией указанных факторов [7–8].

Фармакологическая основа кооперативного взаимодействия между β_2 -агонистами и холиноблокаторами очень сильна. Действительно, β_2 -агонисты вызывают бронходилатацию посредством релаксации гладкомышечных клеток бронхов независимо от характера констриктивных стимулов, т. е. выступают в качестве функциональных антагонистов бронхоконстрикции. В противоположность этому холиноблокаторы ингибируют бронхокон-

● **Таблица 2.** Ингаляционные бронходилататоры в терапии больных ХОБЛ

● **Table 2.** Inhaled bronchodilators in the therapy of COPD patients

Класс лекарственных средств	Начало действия	Длительность действия	Применение
КДБА • салбутамол	Быстрое	До 6 ч	«По требованию»
ДДБА • формотерол • салметерол	Быстрое Медленное	12 ч	Базисная терапия
«Ультра» ДДБА • индакатерол • вилантерол • олодатерол	Быстрое	24 ч	Базисная терапия
КДХБ • ипратропиум	Быстрое	До 6 ч	«По требованию»
ДДХБ • тиотропиум • аклидиниум • гликопирроний • умеклидиниум	Медленное Быстрое Быстрое	24 ч 12 ч 24 ч 24 ч	Базисная терапия
ДДБА/ДДХБ • гликопирроний/индакатерол • умеклидиниум/вилантерол • тиотропиум/олодатерол • аклидиниум/формотерол			Базисная терапия

Примечание. КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; КДХБ – короткодействующие холиноблокаторы; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы

● **Таблица 3.** Фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ в лечении больных ХОБЛ

● **Table 3.** Fixed LABAs/LAMAs combinations in the treatment of COPD patients

ДДБА/ДДХБ	Средство доставки
Индакатерол/гликопиррония бромид, 110/50 мкг 1 р/сут В США зарегистрирован другой режим дозирования – 27,5/15,6 мкг 2 р/сут	Одноразовый порошковый ингалятор "Breezhaler"
Умеклидиния бромид/ вилантерол*, 25/62,5 мкг 1 р/сут	Многодозовый порошковый ингалятор "Ellipta"
Олодатерол/тиотропия бромид*, 2,5/2,5 мкг 1 р/сут	Многодозовый ингалятор, поддерживающий технологию "soft-mist" («мягкий туман»), "Respimat"
Формотерол/аклидиния бромид*, 400/12 мкг 2 р/сут	Многодозовый порошковый ингалятор "Genuair"
Формотерол фумарат/ гликопирролат*, 4,8/9 мкг 2 р/сут	Дозированный аэрозольный ингалятор "Aerosphere"

Примечание. ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты, ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; * – в Российской Федерации препараты зарегистрированы под следующими торговыми названиями: "Breezhaler" – «Ультибро Бризхалер», "Ellipta" – «Аноро Эллипта», "Respimat" – «Спиолто Респимат», "Genuair" – «Дуаклир Джентуэйр», "Aerosphere" не зарегистрирован

стрикторные эффекты ацетилхолина, вступают с ним в конкурентный антагонизм за взаимодействие с эффекторными мускариновыми рецепторами, дополняя и потенцируя функциональный антагонизм β_2 -агонистов [9].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДДБА/ДДХБ В ЛЕЧЕНИИ ХОБЛ

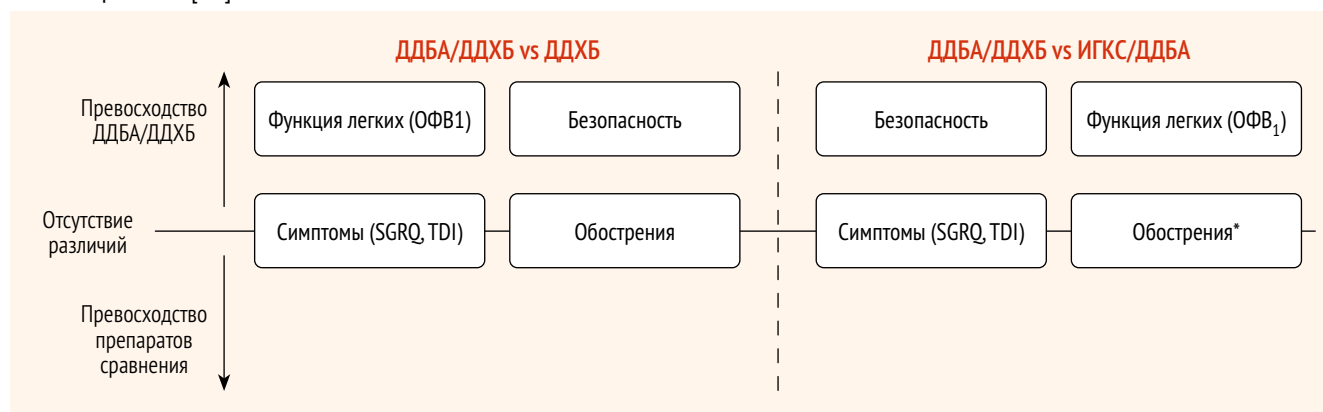
К настоящему времени накоплен огромный фактический материал по оценке эффективности и безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, полученный в рамках плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем (ДДБА, ДДХБ и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС/ДДБА) (рис. 1) [10, 11, 12]. Так, в частности, согласно выводам недавно

опубликованного систематического обзора и метаанализа, включавших 23 исследования (20 185 пациентов), фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ в ходе рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью ≥ 12 недель превосходят ДДХБ и ИГКС/ДДБА по величине прироста «наименьшего» (предбронхолитического) объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), причем в большинстве случаев прирост этого показателя превышает минимальные клинически значимые величины (>100 мл). Достоверно превосходство комбинированной терапии и во влиянии на выраженность одышки (транзиторный индекс одышки – TDI), формализованные критерии качества жизни SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire – вопросник госпиталя Св. Георгия [13]), частоту ситуационного применения бронходилататоров короткого действия. Важнейшим с клинической точки зрения явилось преимущество ДДБА/ДДХБ над ИГКС/ДДБА во влиянии на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (отношение шансов (ОШ) = 0,82; 95% ДИ 0,75–0,91) [11]. Более привлекательным представлялся и профиль безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, характеризовавшийся по сравнению с ИГКС/ДДБА меньшим риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (ОШ = 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99), в т. ч. и ятрогенной пневмонии (ОШ = 0,59; 95% ДИ 0,43–0,81), а также минимальной (в сравнении с ДДХБ) вероятностью прекращения терапии ввиду ее неэффективности (ОШ = 0,66; 95% ДИ 0,51–0,87) или в сравнении с ИГКС/ДДБА ввиду развития НЛР (ОШ = 0,83; 95% ДИ 0,69–0,99) [11].

В последнее время для оценки эффективности той или иной терапевтической стратегии при ХОБЛ все чаще стал использоваться композитный индекс, обозначаемый как «клинически значимое ухудшение (ХОБЛ)» (КЗУ) и включающий в себя снижение постбронхолитического ОФВ₁ на ≥ 100 мл, ухудшение качества жизни с повышением суммарного балла по вопроснику SGRQ ≥ 4 или среднетяжелое/тяжелое обострение заболевания на протяжении лечебного периода [14]. Важно при этом подчеркнуть, что

● **Рисунок 1.** Сводные данные по оценке сравнительной эффективности и безопасности ДДБА/ДДХБ и активного контроля (ДДХБ, ИГКС/ДДБА) у больных ХОБЛ [12]

● **Figure 1.** Summary of the comparative efficacy and safety assessment of LABAs/LAMAs and active control (LAMAs, ICS/LABAs) in COPD patients [12]



Примечание. ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ую сек; SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) – вопросник оценки качества жизни; TDI (Transient Dyspnea Index) – транзиторный индекс одышки; * – в некоторых исследованиях продемонстрировано превосходство ДДБА/ДДХБ перед ИГКС/ДДБА во влиянии на частоту обострений ХОБЛ, тогда как в большинстве других подобное различие отсутствовало

отсутствие любой из составляющих КЗУ в течение даже относительно непродолжительного назначения изучаемого лекарственного средства (24 недели) коррелирует с долговременным улучшением легочной функции и регрессом симптомов на фоне продолжающегося приема поддерживающей терапии. В противоположность этому любое из событий в рамках КЗУ соседствует с возрастающим риском госпитализации и летального исхода [15–17].

В этом аспекте показательны, в частности, результаты исследований умеклидиния бромид/вилантерола, который в сравнении с монокомпонентной бронходилатирующей терапией существенно уменьшал вероятность развития любого из событий, относимых к КЗУ (рис. 2).

ДДБА/ДДХБ: ВЫБОР ЛУЧШЕГО ИЗ ВОЗМОЖНОГО

Как уже говорилось выше, в нашей стране в настоящее время зарегистрированы 4 фиксированных комбинации ДДБА/ДДХБ (табл. 3). И в этой связи возникает закономерный вопрос: являются ли продемонстрированные в ходе контролируемых исследований, систематических обзоров и метаанализов эффекты различных фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ в равной степени характерными для каждого из представителей этого класса лекарственных средств, а если нет, то какое клиническое значение могут иметь существующие между ними различия.

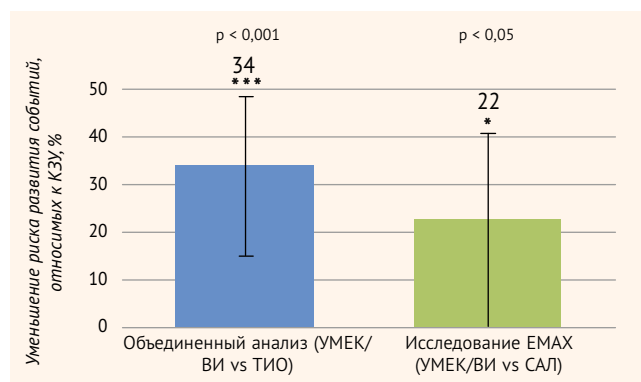
Однозначно ответить на этот вопрос сегодня не представляется возможным. Во-первых, большинство из проведенных ранее исследований, где оценивалась эффективность и безопасность фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, отличались между собой характеристиками пациентов, длительностью самих исследований, выбором препаратов активного контроля и «конечных точек» оценки эффективности. Во-вторых, до настоящего времени прямые сравнительные исследования между отдельными представителями класса ДДБА/ДДХБ («head-to-head») остаются единичными.

Так, в ходе 12-недельного рандомизированного исследования при сравнении умеклидиния бромида/вилантерола (62,5/25 мкг) в форме дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) 1 р./сут и тиотропия бромида (18 мкг) в форме ДПИ 1 р./сут в комбинации с индакатеролом (150 мкг) в форме ДПИ 1 р./сут было продемонстрировано превосходство фиксированной комбинации «двойных» бронходилататоров во влиянии на прирост предбронхолитического ОФВ₁ по сравнению с его исходными значениями на 85 день лечения (первичная «конечная точка») – 172 мл и 17 мл соответственно. Однако при этом отсутствовали достоверные различия в сравниваемых группах между динамикой симптомов ХОБЛ, профилем безопасности и частотой обострений заболевания [20].

Можно также сослаться на результаты еще двух многоцентровых двойных слепых перекрестных исследований с двойной маскировкой по оценке бронходилатирующего эффекта фиксированных «двойных» комбинаций: умеклидиния бромид/вилантерол (62,5/25 мкг) в форме ДПИ 1 р./сут и гликопиррония бромид/индакатерол (15,6/27,5 мкг) в форме ДПИ 2 р./сут. Первичной конечной

● **Рисунок 2.** Риск развития первого из событий клинически значимого ухудшения у больных ХОБЛ в течение 24-недельного лечебного периода [18, 19]

● **Figure 2.** Risk of the first event of clinically significant deterioration in COPD patients during the 24-week treatment period [18, 19]



Примечание. КЗУ – клинически значимое ухудшение; УМЕК/ВИ – умеклидиния бромид/вилантерол; ТИО – тиотропия бромид; САЛ – сальметерол

точкой этих исследований являлась 24-часовая площадь под кривой (AUC_{0–24ч}) ОФВ₁ (повторные определения этого параметра осуществлялись в домашних условиях) [21]. К исходу 12-недельного лечебного периода при приеме гликопиррония бромида/индакатерола и умеклидиния бромида/вилантерола было отмечено значимое увеличение ОФВ₁ на 232 мл/185 мл и 244 мл/203 мл в каждом из двух исследований соответственно. И хотя в ходе одного из них различия в динамике ОФВ₁ были статистически достоверными (в пользу умеклидиния бромида/вилантерола), авторы затруднились с оценкой возможного клинического значения выявленных различий.

И, наконец, еще одно исследование, вызвавшее наибольший интерес и оживленную дискуссию. Это рандомизированное перекрестное открытое исследование G.J. Feldman et al. [22], в ходе которого сравнивались умеклидиния бромид/вилантерол (62,5/25 мкг 1 р./сут) и олодатерол/тиотропия бромид (5/5 мкг 1 р./сут) в группе симптоматических больных ХОБЛ (mMRC ≥ 2) 40 лет и старше (n = 236) со среднетяжелой бронхиальной обструкцией (70% ≥ ОФВ₁ ≥ 50%), не получавших ИГКС. Авторами было показано, что эффективность умеклидиния бромида/вилантерола при оценке степени повышения конечного («наименьшего» или предбронхолитического) ОФВ₁ к исходу 8-недельного лечебного периода (первичная конечная точка) превосходила таковую олодатерола/тиотропия на 41% – 180 и 128 мл соответственно (p < 0,01). Как через 4 недели, так и через 8 недель применение умеклидиния бромида/вилантерола в сравнении с олодатеролом/тиотропия бромидом сопровождалось более чем двукратным увеличением шансов минимального клинически значимого увеличения ОФВ₁ (≥ 100 мл) – ОШ = 2,09 и 2,05 (p < 0,001) соответственно. Подобные различия в динамике суррогатного показателя бронхиальной проходимости коррелировали с большим в случае приема умеклидиния бромида/вилантерола приростом емкости вдоха (+39%), более демонстративным регрессом клинических симптомов и меньшей потребно-

● **Таблица 4.** Сравнительная эффективность «тройных» и «двойных» комбинаций во влиянии на частоту обострений ХОБЛ [28]

● **Table 4.** Comparative effectiveness of “triple” and “double” combinations in influencing the frequency of COPD exacerbations [28]

Исследования	ИГКС/ ДДБА/ ДДАХ	ДДБА/ ДДАХ	ИГКС/ДДБА/ДДХБ vs ДДБА/ДДХБ
	п/пациент/ год	п/пациент/ год	↓ п обострений/ 100 б-ных/ год
ETHOS (средние дозы ИГКС)	1,08	1,42	34
ETHOS (малые дозы ИГКС)	1,07	1,42	35
KRONOS	0,46	0,95	49
IMPACT	0,91	1,07	16
TRIBUTE	0,5	0,59	9

Примечание. ETHOS (средние дозы ИГКС) – будесонид/формотерол/гликопирроний (320/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; ETHOS (малые дозы ИГКС) – будесонид/формотерол/гликопирроний (160/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; KRONOS – будесонид/формотерол/гликопирроний (320/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; IMPACT – флутиказона фураат/вилантерол/умеклидиний vs вилантерол/умеклидиний; TRIBUTE – беклометазона дипропионат/формотерол/гликопирроний vs индакатерол/гликопирроний; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; п – число обострений ХОБЛ из расчета на 100 больных в течение 1 года

стью в ситуационном применении бронходилататоров короткого действия: –0,94/сут и –0,68/сут ($p < 0,001$).

Очевидно, что результаты данного исследования следует принимать с известными оговорками ввиду отсутствия плацебо-контроля, относительно небольшой продолжительности лечебного периода (8 недель), открытого дизайна исследования и ряда других ограничений. Однако при этом вывод авторов о существовании некоего «градиента эффективности» в ряду фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ представляется вполне аргументированным и совпадает с выводами ранее проведенных непрямых сравнительных исследований [23].

Таким образом, сегодня мы располагаем многочисленными свидетельствами того, что фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ обеспечивают оптимальную бронходилатацию и играют первостепенную роль в предотвращении обострений ХОБЛ. Превосходя плацебо и активный контроль (ДДБА, ДДХБ, ИГКС/ДДБА), комбинированные бронходилататоры могут отличаться по своему терапевтическому потенциалу, хотя имеющаяся доказательная база (неравнозначная по числу, масштабу и дизайну исследований), в т. ч. и единичные прямые сравнительные исследования, не позволяет сделать в каждом конкретном случае однозначный выбор в пользу той или иной фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ [24–27].

Впрочем, до некоторой степени острота дискуссии о «лучшей из возможных» фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ может снизиться уже сейчас, и объясняется это выходом на авансцену фармакотерапии больных ХОБЛ «тройных» фиксированных комбинаций (ИГКС/ДДБА/ДДХБ), демонстрирующих новые возможности контроля над течением заболевания.

● **Таблица 5.** Сравнительная оценка профиля безопасности «тройных» и «двойных» комбинаций во влиянии на частоту развития ятрогенной пневмонии у больных ХОБЛ [29]

● **Table 5.** Comparative evaluation of the safety profile of “triple” and “double” combinations in the effect on the incidence of iatrogenic pneumonia in COPD patients [29]

Исследования	ИГКС/ ДДБА/ ДДАХ	ДДБА/ ДДАХ	ИГКС/ДДБА/ДДХБ vs ДДБА/ДДХБ
	п/пациент/ год	п/пациент/ год	↑ п / 100 б-ных/ год
ETHOS (средние дозы ИГКС)	0,042	0,023	2
ETHOS (малые дозы ИГКС)	0,035	0,023	1
KRONOS	0,02	0,02	0
IMPACT	0,08	0,05	3
TRIBUTE	0,04	0,04	0

Примечание. ETHOS (средние дозы ИГКС) – будесонид/формотерол/гликопирроний (320/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; ETHOS (малые дозы ИГКС) – будесонид/формотерол/гликопирроний (160/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; KRONOS – будесонид/формотерол/гликопирроний (320/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; IMPACT – флутиказона фураат/вилантерол/умеклидиний vs вилантерол/умеклидиний; TRIBUTE – беклометазона дипропионат/формотерол/гликопирроний vs индакатерол/гликопирроний; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; п – число случаев ятрогенной пневмонии из расчета на 100 больных ХОБЛ в течение 1 года

«ДВОЙНЫЕ» БРОНХОДИЛАТОРЫ В ЭПОХУ «ТРОЙНЫХ» КОМБИНАЦИЙ

С появлением на фармацевтическом рынке «тройных» комбинаций с особой остротой встал вопрос о балансе пользы (прежде всего, уменьшение частоты обострений ХОБЛ) и вреда (риск развития ятрогенной пневмонии), и их сравнении с «двойными» бронходилататорами (табл. 4, табл. 5).

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют утверждать, что применение «тройной» терапии не рассматривается в качестве стартового варианта лечения ХОБЛ и целесообразно только в подгруппе пациентов с более высоким исходным риском обострения заболевания (анамнестические указания на перенесенные обострения ≥ 1, потребовавшие назначения системных антибиотиков и/или глюкокортикостероидов, или обусловившие необходимость госпитализации в течение предыдущего года) [29]. Иными словами, ИГКС-содержащая терапия оправдана лишь в случаях повторных обострений ХОБЛ средней степени тяжести или единичных эпизодов тяжелого обострения, несмотря на продолжающийся прием ДДБА/ДДХБ, а также у отдельных категорий больных, воспалительный профиль которых предполагает «ответ» на ИГКС (рис. 3) [30].

Данный подход разделяется абсолютным большинством экспертов, ограничивающих показания к назначению ИГКС-содержащих комбинаций следующим перечнем клинических сценариев:

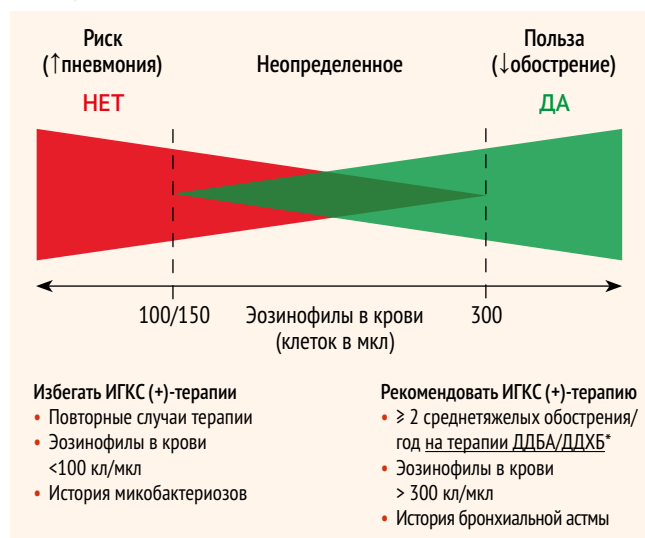
а) история госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ у больного, получавшего длительно действующие бронходилататоры;

- **Рисунок 3.** Алгоритм эскалации и деэскалации «тройной» терапии у больных ХОБЛ [31]
 ● **Figure 3.** Escalation and de-escalation algorithm of “triple” therapy in COPD patients [31]



Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ИМТ – индекс массы тела; НЛР – нежелательные лекарственные реакции

- **Рисунок 4.** Показания и ограничения к назначению ИГКС-содержащей терапии больных ХОБЛ
 ● **Figure 4.** Indications and limitations for prescribing ICS-containing therapy in COPD patients



Примечание. ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; ИГКС – ингаляционные кортикостероиды

- **Рисунок 5.** Современная стратегия фармакотерапии больных ХОБЛ
 ● **Figure 5.** Current pharmacotherapy strategy for COPD patients



Примечание. ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

б) ≥ 2 среднетяжелых обострений ХОБЛ за год у больного, получавшего длительно действующие бронходилататоры;

в) эозинофилия крови > 300 /мкл (при проведении исследования вне обострения заболевания);

г) бронхиальная астма в качестве сопутствующего заболевания или имевшие место анамнестические указания на нее (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно инициативе GOLD приоритетными целями в лечении больных ХОБЛ, проходящими «красной нитью» через ее ежегодные отчеты, являются уменьшение риска повторных обострений и облегчение симптомов заболевания [1]. И сегодня мы располагаем многочисленными свидетельствами того, что фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ, обеспечивая оптимальную бронходилатацию, игра-

ют первостепенную роль в достижении этих целей. Превосходя плацебо и активный контроль (ДДБА, ДДХБ, ИГКС/ДДБА), комбинированные бронходилататоры могут отличаться по своему терапевтическому потенциалу, хотя имеющаяся доказательная база (неравнозначная по числу, масштабу и дизайну исследований), в том числе и единичные прямые сравнительные исследования, не позволяют сделать в каждом конкретном случае однозначный выбор в пользу той или иной фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ. Но в любом случае за «двойными» бронходилататорами прочно утвердился статус своего рода «краеугольного камня» в продолжающемся строительстве здания эффективной и безопасной терапии ХОБЛ (рис. 5). Эта позиция в полной мере разделяется и экспертами Российского респираторного общества [8].



Поступила / Received 28.09.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021
 Принята в печать / Accepted 15.10.2021

Список литературы / References

- Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M., Jenkins C.R., Hurd S.S. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256–1276. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>.
- Terry P.D., Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Adv Ther*. 2020;37(5):1812–1828. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01289-y>.
- Williams D.M., Rubin B.K. Clinical Pharmacology of Bronchodilator Medications. *Respir Care*. 2018;63(6):641–654. <https://doi.org/10.4187/respcare.06051>.
- Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting β_2 -adrenergic agonists in COPD. *Chest*. 2001;120(1):258–270. <https://doi.org/10.1378/chest.120.1.258>.
- Hanania N.A., Moore R.H. Anti-inflammatory activities of β_2 -agonists. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(3):271–277. <https://doi.org/10.2174/1568010043343598>.
- Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., Garnham R., Jones P.W., Wedzicha J.A. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581–586. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>.
- Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Molina J., Almagro P., Quintano J.A., Trigueros J.A. et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>.
- Aisanov Z., Avedev S., Arkhipov V., Belevskiy A., Chuchalin A., Leshchenko I. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:183–187. <https://doi.org/10.2147/COPD.S153770>.
- Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257–267. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.03.003>.
- Price D., Østrem A., Thomas M., Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes – a review. *Int J COPD*. 2017;12:141–168. <https://doi.org/10.2147/COPD.S116719>.
- Rodrigo G.J., Price D., Anzueto A., Singh D., Altman P., Bader G., et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J COPD*. 2017;12:907–922. <https://doi.org/10.2147/COPD.S130482>.
- Skolnik N.S., Nguyen T.S., Shrestha A., Ray R., Corbridge T.C., Brunton S.A. Current evidence for COPD management with dual long-acting muscarinic antagonist/long-acting β_2 -agonist bronchodilators. *Postgrad Med*. 2020;132(2):198–205. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1702834>.
- Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P.A. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1321–1327. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.145.6.1321>.
- Singh D., Criner G.J., Naya I., Jones P.W., Tombs L., Lipson D.A., Han M.K. Measuring disease activity in COPD: is clinically important deterioration the answer? *Respir Res*. 2020;21(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01387-z>.
- Naya I., Compton C., Ismaila A.S., Birk R., Brealey N., Tabberer M. et al. Preventing clinically important deterioration with single-inhaler triple therapy in COPD. *ERI Open Res*. 2018;4(4):00047–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00047-2018>.
- Rabe K.F., Halpin D.M.G., Han M.K., Miravittles M., Singh D., Grönke L. et al. Composite endpoints in COPD: clinically important deterioration in the UPLIFT trial. *Respir Res*. 2020;21(1):177. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01431-y>.
- Han M.K., Criner G.J., Dransfield M.T., Halpin D.M.G., Jones C.E., Kilbride S. et al. Prognostic value of clinically important deterioration in COPD: IMPACT trial analysis. *ERI Open Res*. 2021;7(1):00663–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00663-2020>.
- Maleki-Yazdi M.R., Singh D., Anzueto A., Tombs L., Fahy W.A., Naya I. Assessing short-term deterioration in maintenance-naïve patients with COPD receiving umeclidinium/vilanterol and tiotropium: a pooled analysis of three randomized trials. *Adv Ther*. 2016;33(12):2188–2199. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0430-6>.
- Bjermer L.H., Boucot I.H., Vogelmeier C.F., Maltais F., Jones P.W., Tombs L. et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomized trial. *Adv Ther*. 2021;38(9):4815–4835. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01855-y>.
- Feldman G., Walker R.R., Brooks J., Mehta R., Crater G. 28-Day safety, and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(6):465–471. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.08.007>.
- Kerwin E., Ferguson G.T., Sanjar S., Goodin T., Yadao A., Fogel R. et al. Dual bronchodilation with indacaterol Maleate/Glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: results from two randomized, controlled, cross-over studies. *Lung*. 2017;195(6):739–747. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0055-9>.
- Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A., Tombs L., Barnes N., Riley J.H. et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther*. 2017;34(11):2518–2533. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0626-4>.
- Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A Systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LABA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.646>.
- Bjermer L., Boucot I.H., Maltais F., Kerwin E.M., Naya I.P., Tombs L. et al. Dual bronchodilator therapy as first-line treatment in maintenance-naïve patients with symptomatic COPD: A pre-specified analysis of the EMAX trial. *Int J COPD*. 2021;16:1939–1956. <https://doi.org/10.2147/COPD.S291751>.
- Matera M.G., Page C.P., Calzetta L., Rogliani P., Cazzola M. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators revisited. *Pharmacol Rev*. 2020;72(1):218–252. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018150>.
- Singh D., Donohue J.F., Boucot I.H., Barnes N.C., Compton C., Martinez F.J. Future concepts in bronchodilation for COPD: dual-versus monotherapy. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):210023. <https://doi.org/10.1183/16000617.0023-2021>.
- Chen H., Wang K., Yuan T., Wang X., Huang L., Jiang Z. et al. Dual bronchodilator versus inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2021;93:107447. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107447>.
- Mammen M.J., Lloyd D.R., Kumar S., Ahmed A.S., Pai V., Kunadharaju R. et al. Triple therapy versus dual or monotherapy with long-acting bronchodilators for COPD: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1308–1318. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202001-023OC>.
- Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A., Calverley P.M., Rennard S.I., Richter K., Fagerås M. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomized trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):117–126. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7).
- Gibson P.G. Variability of blood eosinophils as a biomarker in asthma and COPD. *Respirology*. 2017;23(1):12–13. <https://doi.org/10.1111/resp.13200>.
- Papaioannou A.I., Loukides S., Bakakos P., Kosmas E.N., Rovina N., Steiropoulos P. et al. Dual bronchodilator in the era of triple therapy. *Int J COPD*. 2020;15:2695–2705. <https://doi.org/10.2147/COPD.S273987>.

Информация об авторе:

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; aisyn@list.ru

Information about the author:

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; aisyn@list.ru

Оценка показателей качества жизни и роли приверженности в достижении контроля при бронхиальной астме тяжелого течения

Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, А.Ю. Крапошина^{1,2}✉, angelina-maria@inbox.ru, Н.В. Гордеева^{1,2}, О.П. Ищенко^{1,2}, С.А. Егоров^{1,2}, Д.Н. Окулова¹, Н.С. Смольников¹, А.И. Авдеева¹

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

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

Резюме

Введение. Одним из основных аспектов в лечении больных бронхиальной астмой (БА) является поддержание адекватного контроля над течением заболевания.

Цель. Оценить уровень контроля, причины неконтролируемого течения заболевания и качество жизни у больных БА тяжелого течения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 160 больных с диагнозом БА тяжелого течения, принимающих базисную противовоспалительную терапию. Оценка приверженности к базисной терапии проводилась путем анкетирования пациентов с помощью модифицированного опросника Мориски – Грина и теста для оценки приверженности к ингаляторам (TAI). Для оценки качества жизни использовали опросник качества жизни больных БА (AQLQ).

Результаты. Нами было выявлено, что у всех больных зарегистрированы дневные симптомы и ежедневная потребность в короткодействующих β₂-агонистах; у 96,6% включенных в исследование пациентов наблюдались ночные пробуждения и ограничение физической активности. Анкетирование больных с помощью опросника Мориски – Грина показало, что преднамеренная низкая приверженность к терапии отмечена в 45,6% случаев, которая сформирована за счет невнимательности к часам приема лекарств у 67,1% и пропуска препарата при хорошем самочувствии у 47,9% пациентов. Низкая мотивация и низкая осведомленность о своем заболевании зарегистрированы у 24,4% больных.

Выводы. Все пациенты не достигали контроля над заболеванием. У половины больных тяжелой астмой отмечена низкая преднамеренная приверженность к базисной противовоспалительной терапии, которая сформирована преимущественно за счет пропуска препарата при хорошем самочувствии и невнимательности к часам приема лекарств. Наибольшее влияние симптомы астмы оказывают на эмоциональное состояние, физическую активность пациента и общее качество жизни.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, анкетирование больных, осведомленность, противовоспалительная терапия, опросники

Для цитирования: Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Ищенко О.П., Егоров С.А., Окулова Д.Н., Смольников Н.С., Авдеева А.И. Оценка показателей качества жизни и роли приверженности в достижении контроля при бронхиальной астме тяжелого течения. *Медицинский совет*. 2021;(16):45–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-45-51>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of life quality indicators and the role of commitment in achieving control in severe bronchial asthma

Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Angelina Yu. Kraposhina^{1,2}✉, angelina-maria@inbox.ru, Natalia V. Gordeeva^{1,2}, Olga P. Ischenko^{1,2}, Stepan A. Egorov^{1,2}, Daria N. Okulova¹, Nikita S. Smolnikov¹, Alexandra I. Avdeeva¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

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

Abstract

Introduction. One of their main aspects in the treatment of patients with bronchial asthma is maintaining adequate control over the course of the disease.

The aim: to assess the level of control, the causes of the uncontrolled course of the disease and the quality of life in patients with severe bronchial asthma.

Materials and methods. The study involved 160 patients with severe bronchial asthma taking basic anti-inflammatory therapy. The assessment of adherence to baseline therapy was assessed by questionnaires of patients with a modified Morisky-Green questionnaire and a test to assess adherence to inhalers (TAI). A quality of life questionnaire for patients with bronchial asthma (AQLQ) was used to assess quality of life.

Results. It was revealed that all patients had reported daily symptoms and a daily need for short acting beta-agonists; 96.6% of the patients enrolled in the study had night awakenings and physical activity restriction. The survey of patients with the help of the Morisky-Green questionnaire showed that deliberate low adherence to therapy was noted in 45.6% of cases, which was formed due to inattention to the hours of medication – 67.1% and missing the drug in good health in 47.9% of patients. Low motivation and low awareness of their disease is recorded in 24.4% of patients.

Conclusions. All patients did not achieve control of the disease. In half of patients with severe asthma, there is low deliberate adherence to basic anti-inflammatory therapy, which is formed mainly by missing the drug in good health and inattention to the hours of medication. Asthma symptoms have the greatest impact on the patient's emotional state, physical activity, and overall quality of life.

Keywords: severe bronchial asthma, survey of patients, awareness, anti-inflammatory therapy, questionnaires

For citation: Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Ischenko O.P., Egorov S.A., Okulova D.N., Smolnikov N.S., Avdeeva A.I. Assessment of life quality indicators and the role of commitment in achieving control in severe bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-45-51>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является актуальной проблемой, занимающей значительное место среди бронхолегочных заболеваний [1–3]. Как хроническое заболевание БА накладывает физические, психические и социальные ограничения на повседневную деятельность пациентов. При использовании современных препаратов базисной терапии удается добиться впечатляющих успехов в лечении [4–6]. Однако в общей популяции больных БА в РФ неконтролируемое течение наблюдается у 23% больных легкой формой заболевания, у 41% больных – астмой средней степени тяжести, а у пациентов с БА тяжелого течения – в 65% [2, 7, 8]. Причинами плохого контроля являются: клинические факторы (неполная элиминация аллергенов, генетические факторы, сопутствующие заболевания); факторы, зависящие от пациента (низкая приверженность к лечению, неправильная техника ингаляции, вредные привычки); факторы, зависящие от врача (неадекватная терапия, неправильный диагноз, неадекватная оценка контроля) [9–15]. Приверженность пациента к лечению является важной проблемой в терапии любого хронического заболевания. Низкая приверженность к лечению является одной из причин плохого контроля БА и высокого риска развития обострений, а также влияния на эмоциональное состояние, возможность выполнения физических нагрузок, социальную адаптацию пациента [16–18].

Целью исследования является оценка уровня контроля, причины неконтролируемого течения заболевания и качества жизни у больных БА тяжелого течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена на базе поликлиники краевой клинической больницы Красноярска. В исследовании приняли участие 160 больных с диагнозом БА тяжелого течения, принимающих базисную противовоспалительную терапию. Медиана возраста составила 58,5 [49; 64]

года, медиана длительности заболевания – 14 [7; 21] лет. Среди включенных в исследование доля пациентов женского пола составила 72,5%, мужчин – 27,5%. Среди больных, включенных в исследование, у 50% регистрировалась аллергическая БА, у 21,9% – смешанная, у 28,1% – неаллергическая.

В задачи исследования входило: оценить приверженность больных тяжелой БА к терапии с помощью опросника Мориски – Грина (MMAS-6) и опросника «Тест на приверженность к ингаляторам» (Test of the Adherence to Inhalers – TAI), оценить уровень контроля над БА и причины неконтролируемого течения заболевания, оценить качество жизни у больных БА тяжелого течения с помощью опросника Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ, 1992), опросника SF-36 (Measures of Sickness Short-Form General Health Survey, 1992).

Оценка приверженности к базисной терапии оценивалась путем анкетирования пациентов с помощью модифицированного опросника Мориски – Грина [9, 19], состоящего из 6 вопросов, по доменам «приверженность», «мотивация», «осведомленность». Пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными к терапии. Пациенты, набравшие менее 4 баллов, определялись как пациенты с низкой приверженностью. Количество баллов 0–1 свидетельствовало о низкой мотивации или соответственно низкой осведомленности, 2–3 балла – о высокой мотивации или высокой осведомленности.

Также в ходе нашего исследования использовался тест для оценки приверженности к ингаляторам TAI, который состоит из 12 пунктов с двумя основными разделами: домен пациента (пункты с 1 по 10) для определения неприверженных пациентов и оценки уровня неприверженности и домен медицинского работника (пункты 11 и 12) для клинического определения моделей неприверженности [20–24]. По модулю пациента проводили оценку уровня приверженности к терапии: пациенты, набравшие 50 баллов, расценивались как пациенты, имеющие полную приверженность к ингаляторам, набравшие 46–49 баллов – как промежуточную, и об

отсутствию приверженности свидетельствовало количество баллов менее 45. Оценка уровня приверженности по модулю врача: менее 3 баллов – непреднамеренная низкая приверженность.

Для оценки качества жизни использовали опросник качества жизни больных БА AQLQ, состоящий из доменов «активность», «симптомы», «эмоции», «окружающая среда», «общее качество жизни». Ответы на вопросы оценивали по шкале Ликерта от 1 (негативное влияние БА на качество жизни пациента) до 7 (отсутствие влияния БА на качество жизни пациента) [25–28].

Опросник общего состояния здоровья SF-36 состоит из 36 пунктов, отражающих 8 основных шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируются между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье [29–32].

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена на персональном компьютере с использованием стандартных статистических методов и пакета программ Statistica 10.0. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_1 и Q_3), где Q_1 – 25-й процентиль, Q_3 – 75-й процентиль. Качественные показатели описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе нашего исследования было выявлено, что, согласно критериям Global Initiative for Asthma (GINA) 2019, у пациентов регистрировалось неконтролируемое течение заболевания: у всех больных зарегистрированы дневные симптомы и ежедневная потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА); у 96,6% включенных в исследование пациентов наблюдались ночные пробуждения и ограничение физической активности. Одна и более госпитализаций в течение года были зарегистрированы в 78,8 $\pm$ 3,2% случаев, скорую помощь вызывали хотя бы 1 раз за год 52,5 $\pm$ 3,9% больных, 90,0 $\pm$ 2,4% пациентов переживали как минимум 2 обострения БА в течение года. Основными причинами обострений являлись: неадекватная терапия – 37,5% (пропуск лекарственного средства при хорошем самочувствии, отсутствие лекарственного средства), ОРВИ – 43,7%, другие причины – 18,8% (погода, контакт с аллергеном).

При сборе анамнеза все пациенты утверждали, что базисную терапию принимали регулярно. Однако при более детальном расспросе было выяснено, что ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в сочетании с КДБА получали все пациенты, включенные в исследование, но при этом средние и высокие дозы получали только

60% пациентов, а низкие дозы – 40% пациентов, что не соответствует тяжести заболевания. Не получали дополнительную терапию 43,7% пациентов. Тиотропия бромид был назначен у 21,6% пациентов, антилейкотриеновые препараты в качестве дополнительной терапии у 5,0% чел., оральные ГКС использовались у 13,8% пациентов, пролонгированные β_2 -агонисты – у 15,6% пациентов.

Анкетирование больных с помощью опросника Мориски – Грина [9] показало, что преднамеренная низкая приверженность к терапии отмечена в 45,6 $\pm$ 3,9% случаев, которая сформирована за счет невнимательности к часам приема лекарств – 67,1 $\pm$ 5,5% и пропуске препарата при хорошем самочувствии у 47,9 $\pm$ 5,8% пациентов. Низкая мотивация и низкая осведомленность о своем заболевании зарегистрированы у 24,4 $\pm$ 3,4% больных.

Считается, что низкая мотивация к лечению является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение [1]. Низкая осведомленность о заболевании, отсутствие информации о важности базисной терапии и преимуществах долгосрочного лечения являются факторами, способствующими снижению приверженности пациентов к лечению, о чем свидетельствуют корреляционные взаимосвязи между приверженностью и мотивацией, между приверженностью и осведомленностью, между мотивацией и осведомленностью ($r = 0,50$, $r = 0,53$, $r = 0,39$ при $p < 0,05$ соответственно).

Для изучения преднамеренной и непреднамеренной неприверженности использовался опросник «Тест на приверженность к ингаляторам» [20]. Преднамеренная неприверженность формируется под влиянием убеждений, эмоций, определенных предпочтений, так называемых воображаемых барьеров. Непреднамеренная неприверженность связана с практическими барьерами и прежде всего с ограниченными возможностями и ресурсами [33–35].

Согласно проведенному нами исследованию были получены следующие данные: полная приверженность наблюдалась у 62,2 $\pm$ 5,4% больных, промежуточная – у 18,3 $\pm$ 4,3%, отсутствие приверженности встречалось у 19,5 $\pm$ 4,4% пациентов. Снижение приверженности у больных чаще всего формировалось за счет того, что пациенты забывали использовать свои ингаляторы – 54,8 $\pm$ 8,9% чел., переставали использовать свои ингаляторы, когда чувствовали себя хорошо 74,2 $\pm$ 7,9% чел. и переставали использовать свои ингаляторы в выходные дни или в отпуске 35,0 $\pm$ 8,6% чел. Непреднамеренная неприверженность по модулю врача выявлена у 15,9 $\pm$ 4,0% пациентов за счет неправильной техники ингаляции: 100% из них задерживали дыхание менее чем на 10 сек, 15,4 $\pm$ 10,0% чел. неплотно охватывали мундштук ингалятора, 7,7 $\pm$ 7,4% больных не совмещали нажатие и вдох.

Исследование качества жизни больных тяжелой БА, включенных в исследование, проводилось с помощью

опросника AQLQ [25]. Пациенты отмечали ограничения в своей повседневной деятельности (медиана домена «активность» составила 3,3 [2,8; 3,8] балла), страдали от симптомов болезни (медиана домена «симптомы» составила 3,2 [2,5; 3,6] балла), плохо переносили влияние факторов окружающей среды (медиана домена «окружающая среда» составила 1,8 [1,3; 2,3] баллов), испытывали ухудшение эмоционального состояния вследствие симптомов тяжелой БА (медиана домена «эмоции» составила 3,4 [2,6; 4,0] балла). Медиана домена «общее качество жизни» составила 2,8 [2,3; 3,2] балла.

При изучении качества жизни с помощью опросника SF-36 получены следующие результаты: медиана физического компонента здоровья составила 34,3 [28,6; 40,5], медиана психического компонента здоровья – 41,1 [35,9; 46,9]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что БА значительно снижает уровень качества жизни больных по всем критериям опросника SF-36 [29]. Наибольшие неблагоприятные изменения наблюдаются по шкалам «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности» 0,0 [0,0; 66,6] и «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» 0,0 [0,0; 25,0].

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии контроля над БА у всех пациентов, включенных в исследование. Причиной плохого контроля по модулю врача является неадекватная терапия: у 40% больных назначена терапия низкими дозами ИГКС в сочетании с ДДБА; недостаточное использование дополнительных лекарственных препаратов, таких как антилейкотриеновые, титропия бромид; неадекватная оценка контроля над течением заболевания; у половины больных частая смена лекарственных препаратов, в том числе на дженерики; ежемесячная выписка до 2 баллончиков КДБА. Факторы, зависящие от пациента: низкая приверженность лечению у 45,6% больных, неправильная техника ингаляции у 15,9% больных, вредные привычки (курят 23,7% пациентов), низкая мотивация и осведомленность о заболевании у 24,4% пациентов.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии взаимосвязи между приверженностью к лечению и ограничением физической активности ($r = -0,34$, $p = 0,01$), между пропусками приема лекарственного препарата и потребностью к КДБА ($r = 0,31$, $p = 0,01$).

Можно ли улучшить контроль над БА и какими инструментами воспользоваться? Основным условием успешного ведения любого заболевания является точное выполнение пациентом всех врачебных назначений. Выделяют ряд факторов, связанных с лекарственными препаратами, важное место среди которых занимают негативное отношение пациента к фармакотерапии, побочные эффекты и высокая стоимость препаратов, сложности в применении ингалятора, неудобный режим приема и низкая доступность медицинской помощи. К другим факторам можно отнести недопонимание врачебных назначений,

недостаток информации, связанные с болезнью и терапией, недостаточный врачебный контроль, нежелание выглядеть больным, недооценка тяжести заболевания, а также забывчивость пациентов [36].

В России при изучении приверженности к лечению используется понятие «кооперативность». Большое значение в кооперативности врача и пациента играет индивидуальное обучение, в частности технике ингаляций, способам оценки уровня контроля заболевания. Особое внимание должно быть уделено образовательным программам для больных БА («Астма-день», «Астма-школа», медицинские журналы, аудио- и видеоматериалы для пациентов). Осведомленность больного о принципах противоаллергического режима, о поведении при астматическом приступе, владение основами самопомощи и самоконтроля повышают продуктивность сотрудничества пациента и врача. На сегодняшний день пациенты испытывают дефицит времени, из-за постоянной занятости и для удобства принятия правильного решения по тактике ведения БА за рубежом врачи и пациенты используют телефоны, другие устройства, на которые возможно установить медицинские приложения, чтобы помочь пациенту в мониторинге и соблюдении назначений [36].

В повседневной практике все чаще подтверждается важность междисциплинарного взаимодействия между узкими специалистами и врачами первичного звена, что позволит найти наилучший подход к ведению пациентов с БА тяжелого течения.

ВЫВОДЫ

1. Все пациенты не достигали контроля над заболеванием, что связано с неадекватной базисной терапией (40%), низкой приверженностью, мотивацией и осведомленностью.

2. Согласно опроснику Мориски – Грина (MMAS-6), у половины больных тяжелой БА (45,6%) отмечена низкая преднамеренная приверженность к базисной противовоспалительной терапии, которая сформирована преимущественно за счет пропуска препарата при хорошем самочувствии (47,9%) и невнимательности к часам приема лекарств (67,1%). Также обнаружены низкая мотивация и осведомленность (24,4%) которые имеют прямые корреляционные взаимосвязи с приверженностью к терапии.

3. При помощи опросника TAI установлено, что низкая приверженность у больных наблюдается за счет того, что они забывают использовать свои ингаляторы (54,8%), перестают их использовать, когда чувствуют себя хорошо (74,2%), в выходные дни или в отпуске (35,0%), и существует непреднамеренная неприверженность к терапии за счет неправильной техники ингаляции (15,9%).

4. Наибольшее влияние симптомы БА оказывают на эмоциональное состояние, физическую активность пациента и на общее качество жизни.



Поступила / Received 20.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021
Принята в печать / Accepted 28.08.2021

- Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;(5):47–52. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf.
- Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Егоров С.А., Ищенко О.П., Соловьева И.А. и др. Качество жизни и приверженность к терапии при бронхиальной астме тяжелого течения. *Бюллетень физиологии и патологии органов дыхания*. 2019;(74):34–39. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-34-39>.
- Шадчнева Н.А., Соломенная В.С., Феськова К.В. Изучение функциональных показателей внешнего дыхания и качества жизни у больных с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Крымский терапевтический журнал*. 2019;(2):66–70. Режим доступа: <http://crimtmj.ru/Journal.files/2019-2/OA-ShadchnevaSolomennayaFeskova-StudyinFuncioIndicatExternaRespiraQualityL.pdf>.
- Перельман Н.Л., Колосов В.П. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2018;(28):708–714. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714>.
- Mahay G, Le Brun M, Taillé C. Asthma Exacerbations in Adults: Preventing and Treat. *Presse Med*. 2019;48(3 Pt 1):303–309. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.12.001>.
- Терехова Е.П., Ненашева Н.М., Терехов Д.В. Персонализированный подход к выбору ингалятора и режиму терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология*. 2019;(4):3–12. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2019_3.pdf.
- Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зинченко Л.М., Козлова Е.А. Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(4):63–68. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(4\).63-68](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68).
- Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Визель А.А. и др. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(3):5–18. <https://doi.org/10.36691/RAJ4308>.
- Мамленкова Е.А. Исследование и оценка комплаентности пациентов с аллергическим ринитом. Роль медицинской сестры в повышении приверженности к лечению. *Медсестра*. 2010;(7):51–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21732207>.
- Застрожина А.К., Захарова И.Н., Сычев Д.А. Бронхиальная астма: фармакогенетические подходы к оптимизации терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(3):26–34. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2019.3.40459>.
- Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):180–185. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185>.
- Трущенко Н.В., Белевский А.С. Стратегия повышения эффективности ингаляционной терапии бронхиальной астмы: роль изихейлеров. *Астма и аллергия*. 2014;(4):24–29. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_4_2014_24.pdf.
- Курбачева О.М., Павлова К.С. Смена базисной терапии бронхиальной астмы как способ достижения контроля. *Российский аллергологический журнал*. 2015;12(2):68–74. <https://doi.org/10.36691/RAJ470>.
- Шартанова Н.В. Влияние средств доставки на приверженность пациентов к терапии бронхообструктивных заболеваний. *Российский аллергологический журнал*. 2014;11(5):40–45. <https://doi.org/10.36691/RAJ515>.
- Панина Н.Т., Илькович М.М. Изихеймеры в практике лечения больных бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2013;(3):98–101. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2013/3/030040-36602013318>.
- Ненашева Н.М. Приверженность лечению больных бронхиальной астмой и возможные стратегии ее повышения. *Практическая пульмонология*. 2014;(4):2–9. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2014_02.pdf.
- Urek M.C., Tudoric N., Plavec D., Urek R., Koprivc-Milenovic T., Stojic M. Effect of Educational Programs on Asthma Control and Quality of Life in Adult Asthma Patients. *Patient Educ Couns*. 2005;58(1):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2004.06.010>.
- Mishra R., Kashif M., Venkatram S., George T., Luo K., Diaz-Fuentes G. Role of Adult Asthma Education in Improving Asthma Control and Reducing Emergency Room Utilization and Hospital Admissions in an Inner City Hospital. *Can Respir J*. 2017;5681962. <https://doi.org/10.1155/2017/5681962>.
- Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П. Шкала Мориски-Гриная: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):63–65. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65>.
- Лещенко И.В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2019;29(3):346–352. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352>.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р. Приверженность при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: от проблемы к решению. *Фарматека*. 2019;26(5):122–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.122-126>.
- Plaza V., Fernández-Rodríguez C., Melero C., Cosío B.G., Entrenas L.M., de Llano L.P. et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(2):142–152. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1212>.
- Normansell R., Kew K.M., Stovold E. Interventions to Improve Adherence to Inhaled Steroids for Asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;18(4):CD012226. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012226.pub2>.
- George M. Adherence in Asthma and COPD: New Strategies for an Old Problem. *Respir Care*. 2018;63(6):818–831. <https://doi.org/10.4187/respcare.05905>.
- Загидуллин Ш.З., Галимова Е.С., Суховская О.А., Ежова Г.Ю. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2013;(1):49–53. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-49-53>.
- Перельман Н.Л., Нахамчен Л.Г. Особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017;64(1):8–13. https://doi.org/10.12737/article_5935f95d8a9ea1.99410501.
- Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a Standardized Version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115:1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>.
- Uchmanowicz B., Manulik S., Uchmanowicz I., Rosińczuk J. Health-Related Quality of Life in Patients with Bronchial Asthma. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(4):385–391. <https://doi.org/10.5603/piap.2014.0049>.
- Ненашева Н.М. Асманекс® Твистхейлер® – новый ингаляционный кортикостероид для улучшения приверженности лечению больных бронхиальной астмой. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2012;(3):26–32. Режим доступа: <http://upload.iblock/93e/93e2d6a08504aca6e122fc048202400c.pdf>.
- Мельник Е.Б., Федив А.И. Качество жизни больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением в зависимости от обнаружения полиморфизма RS9939609 гена FTO и RS324011 гена STAT6. *Международный эндокринологический журнал*. 2017;13(6):424–428. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.6.2017.112884>.
- Tohda Y., Iwanaga T., Sano H., Kume H., Hirata K., Ohkura N. et al. Improved Quality of Life in Asthma Patients under Long-Term Therapy: Assessed by AHQ-Japan. *Int J Clin Pract*. 2017;71(1):e12898. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12898>.
- Lomper K., Chudiak A., Uchmanowicz I., Rosińczuk J., Jankowska-Polanska B. Effects of Depression and Anxiety on Asthma-Related Quality of Life. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(4):212–221. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2016.0026>.
- Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. *Практическая пульмонология*. 2014;(1):2–8. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/AP_1_2014_02.pdf.
- Ненашева Н.М. Как упростить режим терапии бронхиальной астмы и улучшить контроль? *Практическая пульмонология*. 2019;(2):8–11. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_08.pdf.
- Stucky B.D., Sherbourne C.D., Edelen M.O., Eberhart N.K. Understanding Asthma-Specific Quality of Life: Moving Beyond Asthma Symptoms and Severity. *Eur Respir J*. 2015;46(3):680–687. <https://doi.org/10.1183/09031936.00225014>.
- Боговин Л.В., Колосов В.П., Перельман Ю.М. *Нефармакологические способы достижения контроля бронхиальной астмы*. Владивосток: Дальнаука; 2016. 252 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25991418>.

- Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V., Solovyeva I.A., Kraposhina A.Yu., Medvedeva N.N. et al. Features of the Systemic Inflammation, External Respiration Functions and Morphological Structure of the Bronchial Mucous Membrane in Severe Bronchial Asthma. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review*. 2014;(5):47–52. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf.
- Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Egorov S.A., Ischenko O.P., Soloveva I.A., et al. Quality of Life and Adherence to Therapy at Severe Bronchial Asthma. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;(74):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-34-39>.
- Shadchneva N.A., Solomennaya V.S., Feskova K.V. Studying of the Functional Indicators of External Respiration and Quality of Life in Patients with the Combination of Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Therapeutic Journal*. 2019;(2):66–70. (In Russ.) Available at: <http://crim.tj.ru/JournalFiles/2019-2/OA-ShadchnevaSolomennayaFeskova-StudyingFunctionalIndicatorsExternalRespirationQualityLife.pdf>.
- Perelman N.L., Kolosov V.P. Long-Term Change in Health-Related Quality of Life in Patients with Asthma. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2018;28(6):708–714. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714>.
- Mahay G., Le Brun M., Taillé C. Asthma Exacerbations in Adults: Preventing and Treat. *Presse Med*. 2019;48(3 Pt 1):303–309. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.12.001>.
- Terekhova E.P., Nenasheva N.M., Terekhov D.V. Personalized Approach to the Choice of Inhaler and the Regimen for Asthma Treatment. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2019;(4):3–12. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2019_3.pdf.
- Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Zinchenko L.M., Kozlova E.A. New Opportunities in Achievement Control over the Course of Severe Bronchial Asthma. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(4):63–68. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(4\).63-68](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68).
- Ilyina N.I., Nenasheva N.M., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Vizel A.A. et al. Algorithm of Biophenotyping and Choice of Medication for Targeted Therapy of Severe Uncontrolled Asthma with Eosinophilic Type of Airways Inflammation. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal*. 2017;14(3):5–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ308>.
- Mamlenkova E.A. Study and Assessment of Compliance of Patients with Allergic Rhinitis. The Role of the Nurse in Improving Adherence to Treatment. *Medsestra = Nurse*. 2010;(7):51–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21732207>.
- Zastrozhina A.K., Zakharova I.N., Sychev D.A. Bronchial Asthma: Pharmacogenetic Approaches to Optimization of Inhaled Glucocorticosteroid Therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal*. 2019;16(3):26–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2019.3.40459>.
- Leonteva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ishchenko O.P. Level of Asthma Symptom Control and Adherence to Treatment in Young Patients. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMI. Medical Review*. 2020;4(4):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185>.
- Trushenko N.V., Belevsky A.S. Strategy for Increasing the Effectiveness of Inhalation Therapy of Bronchial Asthma: the Role of Easy Hauliers. *Astma i allergiya = Asthma and Allergies*. 2014;(4):24–29. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_4_2014_24.pdf.
- Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Changing the Basic Treatment as a Way to Achieve Asthma Control. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2015;12(2):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ470>.
- Shartanova N.V. Influence of Delivery on Patients' Adherence to Therapy of Bronchoobstructive Diseases. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2014;11(5):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ515>.
- Panina N.T., Ilkovich M.M. Easy Hauliers in the Practice of Treating Patients with Bronchial Asthma. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;(3):98–101. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2013/3/030040-36602013318>.
- Nenasheva N.M. Adherence to the Treatment of Patients with Bronchial Asthma and Possible Strategies for Its Increase. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2014;(4):2–9. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2014_02.pdf.
- Urek M.C., Tudorić N., Plavec D., Urek R., Koprivc-Milenović T., Stojić M. Effect of Educational Programs on Asthma Control and Quality of Life in Adult Asthma Patients. *Patient Educ Couns*. 2005;58(1):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2004.06.010>.
- Mishra R., Kashif M., Venkatram S., George T., Luo K., Diaz-Fuentes G. Role of Adult Asthma Education in Improving Asthma Control and Reducing Emergency Room Utilization and Hospital Admissions in an Inner City Hospital. *Can Respir J*. 2017;5681962. <https://doi.org/10.1155/2017/5681962>.
- Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. The Morisky-Green scale: the Pros and Cons of Universal Test, Correction of Mistakes. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):63–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65>.
- Leshchenko I.V. Asthma Control: Actual Problems and Solutions in Real Clinical Practice. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(3):346–352. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352>.
- Vizel A.A., Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Vafina A.R. Adherence in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: from Problem to Solution. *Farmateka*. 2019;26(5):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2019.5.122-126>.
- Plaza V., Fernández-Rodríguez C., Melero C., Cosío B.G., Entrenas L.M., de Llano L.P. et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(2):142–152. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1212>.
- Normansell R., Kew K.M., Stovold E. Interventions to Improve Adherence to Inhaled Steroids for Asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;18(4):CD012226. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012226.pub2>.
- George M. Adherence in Asthma and COPD: New Strategies for an Old Problem. *Respir Care*. 2018;63(6):818–831. <https://doi.org/10.4187/respcare.05905>.
- Zagidullin S.Z., Galimova E.S., Sukhovskaya O.A., Ezhova G.Yu. Evaluation of Quality of Life in Patients with Asthma Exacerbation. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2013;(1):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-49-53>.
- Perelman N.L., Nakhamchen L.G. Features of the Quality of Life in Patients with Asthma and with Airway Hyperresponsiveness to Physical Load. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology*. 2017;64(1):8–13. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5935f95d8a9ea1.99410501.
- Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a Standardized Version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115:1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>.
- Uchmanowicz B., Manulik S., Uchmanowicz I., Rosińczuk J. Health-Related Quality of Life in Patients with Bronchial Asthma. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(4):385–391. <https://doi.org/10.5603/piap.2014.0049>.
- Nenasheva N.M. Asmanex® Twistheiler® as a New Inhaled Corticosteroid to Improve Adherence to the Treatment of Patients with Bronchial Asthma. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya = Effective Pharmacotherapy. Pulmonology and Otorhinolaryngology*. 2012;(3):26–32. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/93e/93e2d6a08504acae6122fc048202400c.pdf>.
- Melnik E.B., Fediv A.I. Quality of Life of Patients with Bronchial Asthma Combined with Obesity, Depending on the Identification of FTO RS9939609 and RS324011 STAT6 Gene Polymorphism. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal = International Endocrinological Journal*. 2017;13(6):424–428. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.6.2017.112884>.
- Tohda Y., Iwanaga T., Sano H., Kume H., Hirata K., Ohkura N. et al. Improved Quality of Life in Asthma Patients under Long-Term Therapy: Assessed by AHQ-Japan. *Int J Clin Pract*. 2017;71(1):e12898. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12898>.
- Lomper K., Chudiak A., Uchmanowicz I., Rosińczuk J., Jankowska-Polanska B. Effects of Depression and Anxiety on Asthma-Related Quality of Life. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(4):212–221. <https://doi.org/10.5603/PIAP.2016.0026>.
- Nenasheva N.M. Bronchial Asthma and Comorbidities: Focus on Allergic Rhinitis. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2014;(1):2–8. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/AP_1_2014_02.pdf.
- Nenasheva N.M. How to Simplify the Treatment Regimen of Asthma and Improve Control? *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2019;(2):8–11. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_08.pdf.
- Stucky B.D., Sherbourne C.D., Edelen M.O., Eberhart N.K. Understanding Asthma-Specific Quality of Life: Moving Beyond Asthma Symptoms and Severity. *Eur Respir J*. 2015;46(3):680–687. <https://doi.org/10.1183/09031936.00225014>.
- Bogovin L.V., Kolosov V.P., Perelman Yu.M. *Non-Pharmacological Ways to Achieve Control of Bronchial Asthma*. Vladivostok: Dalnauka; 2016. 252 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25991418>.

Информация об авторах:

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; sobko29@mail.ru

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; demko64@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; angelina-maria@inbox.ru

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; natagorday@yandex.ru

Ищенко Ольга Петровна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-аллерголог отделения аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1784-9356>; fridag@yandex.ru

Егоров Степан Александрович, ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-аллерголог отделения аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0408-1840>; dlyavsego89@mail.ru

Окулова Дарья Николаевна, научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0189-5419>; dasha_okulova@mail.ru

Смольников Никита Сергеевич, научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6931-2091>; svd24akaza@gmail.com

Авдеева Александра Игоревна, научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3656-5698>; avdeeva.alexandraa@yandex.ru

Information about the authors:

Elena A. Sobko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Allergology Department, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; sobko29@mail.ru

Irina V. Demko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; demko64@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; angelina-maria@inbox.ru

Natalia V. Gordeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; natagorday@yandex.ru

Olga P. Ischenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Allergologist, Allergology Department, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1784-9356>; fridag@yandex.ru

Stepan A. Egorov, Assistant, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Allergologist, Allergology Department, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0408-1840>; dlyavsego89@mail.ru

Daria N. Okulova, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0189-5419>; dasha_okulova@mail.ru

Nikita S. Smolnikov, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6931-2091>; svd24akaza@gmail.com

Alexandra I. Avdeeva, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3656-5698>; avdeeva.alexandraa@yandex.ru

Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β 2-агонистами больных бронхиальной астмой: проблема выбора

А.И. Синопальников, <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>, aisyn@list.ru

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

Резюме

Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания. Очевидная гетерогенность БА лежит в основе концепции фенотип-специфической или пациент-ориентированной терапии. Однако в реальной клинической практике БА продолжает рассматриваться как достаточно однородное патологическое состояние, и при ее лечении в подавляющем большинстве случаев сохраняется эмпирический подход, основу которого составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), как правило, в комбинации с длительно действующими β 2-агонистами (ДДБА). Поскольку данная группа лекарственных средств весьма представительна, перед врачом стоит вопрос о выборе оптимального препарата. Основой доказательной медицины является иерархическая классификация, где систематические обзоры, метаанализы и рандомизированные клинические исследования рассматриваются как наивысший уровень доказательств. Поскольку рандомизированные клинические исследования проводятся в тщательно отобранных высоко селективных популяциях пациентов, они в малой степени соответствуют больным, встречающимся в повседневной клинической практике. В отличие от них, прагматичные рандомизированные клинические исследования позволяют оценить клиническую эффективность исследуемого средства в большой, специально не отбираемой популяции, куда оказываются включенными и пациенты с сопутствующими заболеваниями. В этом контексте Солфордское исследование легких (SLS) представляет особый интерес. Оно было проведено до регистрации нового комбинированного препарата, содержащего современный ИГКС флутиказона фуруат и ДДБА вилантерол. Результаты SLS свидетельствовали не только о том, что применение флутиказона фуруата и вилантерола обеспечивает лучший контроль БА по сравнению с продолжающейся обычной терапией (ИГКС $\pm$ ДДБА) больных с симптоматическим течением заболевания, но и приводит к последовательному улучшению суррогатных параметров качества жизни.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, прагматичные рандомизированные клинические исследования, Солфордское исследование легких, контроль бронхиальной астмы, флутиказона фуруат, вилантерол

Для цитирования: Синопальников А.И. Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β 2-агонистами больных бронхиальной астмой: проблема выбора. *Медицинский совет*. 2021;(16):52–59. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-52-59>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combined therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting β 2-agonists in patients with bronchial asthma: the problem of choice

Alexander I. Sinopalnikov, <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>, aisyn@list.ru

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

Abstract

Bronchial asthma remains one of the most common chronic respiratory diseases. The apparent heterogeneity of BA underlies the concept of phenotype-specific or patient-centered therapy. However, in real clinical practice, BA continues to be regarded as a rather homogeneous pathological condition and its treatment in the vast majority of cases retains an empirical approach, the basis of which are inhaled glucocorticosteroids, usually in combination with long-acting beta2-agonists. Since this group of drugs is very representative, the physician is faced with the question of choosing the optimal drug. The basis of evidence-based medicine is a hierarchical classification, where systematic reviews, meta-analyses, and randomized clinical trials are considered the highest level of evidence. Because randomized clinical trials are conducted in carefully selected highly selected patient populations, they have little relevance to patients encountered in everyday clinical practice. In contrast, pragmatic randomized clinical trials assess the clinical efficacy of the investigational agent in a large, unselected population in which patients with comorbidities are included. In this context, the Salford Lung Study (SLS) is of particular interest. It was conducted before the registration of a new combination drug containing the modern ICS fluticasone furoate and the long-acting beta2-agonist vilanterol. The SLS

results indicated not only that the use of fluticasone furoate with vilanterol provides better control of BA compared to continued "conventional therapy" (ICS ± LABAs) in symptomatic patients, but also leads to a consistent improvement in the surrogate parameters of quality of life.

Keywords: randomized clinical trials, pragmatic randomized clinical trials, Salford Lung Study (SLS), bronchial asthma control, fluticasone furoate, vilanterol

For citation: Sinopalnikov A.I. Combined therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting β_2 -agonists in patients with bronchial asthma: the problem of choice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-52-59>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания, вовлекающих в свою орбиту более 300 млн больных во всем мире¹, а основными целями лечения БА являются достижение контроля, уменьшение числа ее повторных обострений и сведение к минимуму нежелательных лекарственных реакций². При этом очевидная гетерогенность БА (в частности, случаи заболевания, связанные с физическими усилиями или инфекцией, протекающие на фоне ожирения, патологии верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, характеризующиеся частыми обострениями, эозинофилией периферической крови и т. д.) [1], дополняемая данными сложных исследований клеточных и биохимических маркеров образцов индуцированной мокроты и биоптатов легочной ткани [2, 3], аргументирует реализацию концепции фенотип-специфической или пациент-ориентированной терапии [4]. Однако на практике БА, подобно многим другим распространенным заболеваниям человека, продолжает рассматриваться как достаточно однородное патологическое состояние, диагностические критерии которого не претерпели существенных изменений за последнее столетие, в связи с чем при ее лечении в подавляющем большинстве случаев сохраняется эмпирический подход [5], основу которого составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), как правило, в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) – ИГКС/ДДБА [6], применение которых у большинства больных с симптоматическим течением БА может быть охарактеризовано принципом one size fits all («один размер подходит всем»). Учитывая же тот факт, что данная группа лекарственных препаратов весьма представительна, перед практикующим врачом встает зачастую непростой вопрос о выборе right drug for right patient («правильного препарата для правильного пациента»).

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Рандомизированные клинические исследования

Всем участникам лечебного процесса: регулирующим организациям, страховым компаниям, пациентам, врачам необходима надежная и достоверная информация о преимуществах, аспектах безопасности и экономической эффективности лекарственных средств, предполагающая поиск доказательств и их использование для принятия оптимального клинического решения [7]. Ядром доказательной медицины является иерархическая классификация, где систематические обзоры, мета-анализы и рандомизированные клинические исследования (РКИ) обычно рассматриваются как самый высокий уровень клинических доказательств [8]. РКИ располагаются на самом высоком уровне принятой иерархии, поскольку предполагается, что, будучи беспристрастными, они характеризуются минимальным риском систематических ошибок³. Тем не менее обычно демонстрируемые в почти идеальных условиях двойных слепых РКИ эффективность и безопасность изучаемых лекарственных препаратов в сравнении с активным контролем или плацебо не всегда отражают реальную клиническую практику [9].

Как известно, РКИ проводятся в тщательно отобранных, высокоселективных популяциях больных, отвечающих строгому перечню критериев включения/невключения в исследование и потому в малой степени соответствующих больным, встречающимся в повседневной клинической практике. Так, в частности, РКИ, проводимые среди больных с заболеваниями органов дыхания, характеризуются высокой внутренней валидностью, но часто представляют менее 5% от общего числа больных с соответствующей нозологией, получающих лечение в плановом порядке. Например, в ходе одного из исследований было показано, что из 334 больных БА, последовательно посетивших кабинет врача, только 11 (3,3%) могли быть включенными в традиционные

¹ The Global Asthma Report 2018. Available at: <http://globalasthmanetwork.org/Global%20asthma%20Report%202018%20Embargo.pdf>.

² Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Pocket-Guide-2021-V2-WMS.pdf>.

³ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.

РКИ [10]. Впрочем, в этом нет ничего удивительного, поскольку обязательное следование типичным критериям включения – конкретные параметры функции внешнего дыхания, их воспроизводимость, обратимость бронхиальной обструкции, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний, невключение курильщиков, указание на историю лечения ИГКС, определенная выраженность симптомов БА и др. – неминуемо приводит к смещению выборки, а именно – к исключению пациентов как с самым тяжелым, так и с легким, хорошо контролируемым течением заболевания [11]. Здесь же следует принимать во внимание и драматические различия в комплаентности участвующих в РКИ пациентов, которая регулярно контролируется и поощряется врачом-исследователем, и, в противоположность этому, зачастую невысокой приверженностью больных БА врачебным предписаниям, когда они получают лечение в реальной клинической практике [12, 13].

Указанные выше ограничения не исчерпывают перечень всех слабых сторон РКИ. Стремление уменьшить изменчивость между сравниваемыми группами, ограничить влияние тех или иных переменных факторов (конфаундеров) на ожидаемый результат, застраховать себя в получении анонсируемой цели исследования (например, доказательство сопоставимой клинической эффективности изучаемого лекарственного средства и препарата сравнения) вольно или невольно приводит к ограничению размера выборки пациентов. А это, в свою очередь, делает обнаружение редких нежелательных лекарственных реакций менее вероятным.

Последнее можно проиллюстрировать, обратившись, в частности, к истории изучения и клинического применения не вызывавшего привыкания небарбитуратного снотворного/седативного препарата талидомид, зарегистрированного в Европе в конце 1950-х гг. и быстро ставшего одним из самых продаваемых препаратов в 46 странах по всему миру. Учитывая его

эффективность и безопасность, основывавшуюся на результатах РКИ, талидомид вскоре стал широко использоваться и в качестве антиэметика у беременных [14]. Но уже в конце 1961 г. последовали многочисленные сообщения (более 10 000) о развитии врожденных уродств [15], и дальнейшее применение талидомида было категорически запрещено [16]. Причины этой трагедии очевидны: это и отсутствие адекватных доклинических исследований по оценке тератогенности препарата, и необоснованное расширение круга показаний для его применения, в т. ч. у беременных, и отсутствие исследований по оценке эффективности и безопасности талидомида в рамках реальной клинической практики, и, конечно, ограниченное число пациентов, включенных в регистрационные РКИ.

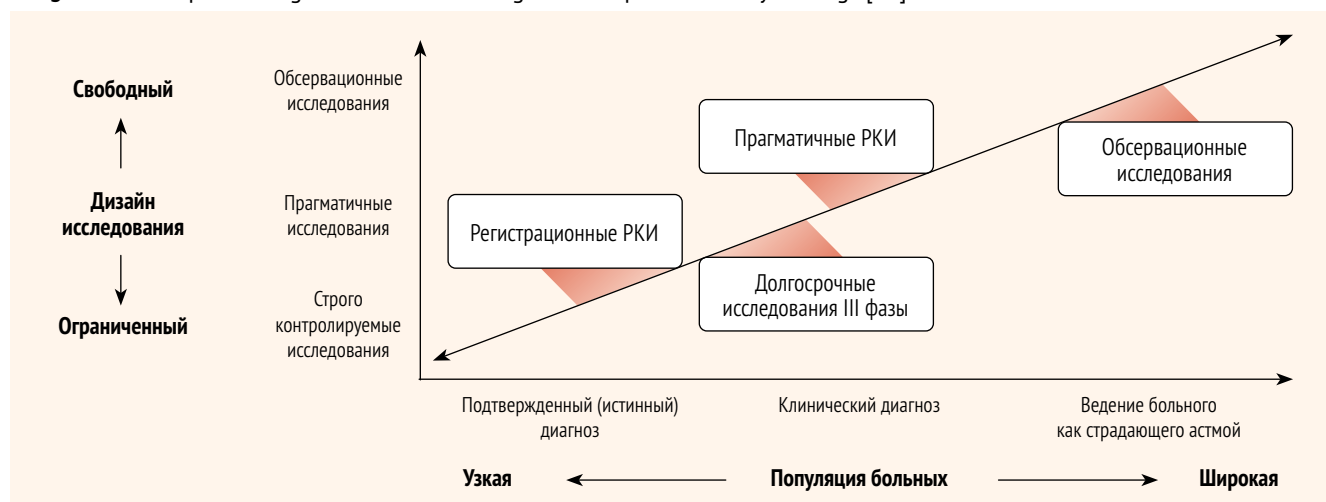
Итак, несмотря на то что результаты двойных слепых РКИ составляют основу нормативной базы по утверждению новых методов лечения и их включению в клинические рекомендации, необходима дополнительная информация о профиле «польза/риск» исследуемых лекарственных средств в реальной практике.

Прагматичные рандомизированные клинические исследования

В отличие от РКИ, прагматичные рандомизированные клинические исследования (пРКИ) позволяют оценить клиническую эффективность лекарственного средства или вмешательства в большой, специально не отбираемой популяции, куда оказываются включенными и пациенты с сопутствующими заболеваниями (рис. 1) [17]. При этом за больными осуществляется рутинный уход, не предполагающий дополнительных визитов к врачу, получаемая ими в течение длительного времени терапия не маскируется, а попыток повлиять на приверженность к врачебным рекомендациям (комплаенс) не предпринимается [18].

пРКИ представляют собой большие по мощности выборки проспективных клинических исследований,

● **Рисунок 1.** Концептуальная структура исследований по оценке терапевтической эффективности лекарственных средств [17]
● **Figure 1.** Conceptual design of studies assessing the therapeutic efficacy of drugs [17]



Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования.

в которых пациенты рандомизируются по двум или большему числу терапевтических вмешательств, а затем их ведение осуществляется в соответствии с повседневной врачебной практикой. Таким образом, пРКИ преодолевают разрыв между РКИ и нерандомизированными наблюдательными исследованиями, позволяя продемонстрировать максимально эффективные стратегии лечения, актуальные для абсолютного большинства пациентов [19]. Однако пРКИ требуют охвата очень большого числа пациентов, что объясняет дороговизну и трудоемкость подобных исследований, а одним из их серьезных ограничений является вероятность переключения с одной лечебной стратегии на другую, что до некоторой степени способно обесценить рандомизацию [18]. Впрочем, несмотря на это, в последние годы наблюдается существенный рост числа публикаций, освещающих результаты пРКИ по целому ряду направлений терапии: с 43 в 1990 г. до 252 в 2010 г., хотя они по-прежнему составляют менее 1% от общего числа всех РКИ [19].

СОЛФОРДСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКИХ (SLS)

В этом контексте Солфордское исследование легких (Salford Lung Study – SLS) является уникальным примером проведения прагматичных исследований до регистрации нового лекарственного средства в терапии больных БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Оно представляло собой 12-месячное открытое пРКИ III фазы по оценке эффективности и безопасности нового комбинированного препарата Релвар®, содержащего современный ИГКС флутиказона фуруат (ФФ) и ДДБА вилантерол (ВИ) 100/25 мкг или

200/25 мкг и назначаемого один раз в день в форме многодозового порошкового ингалятора Эллипта® [20].

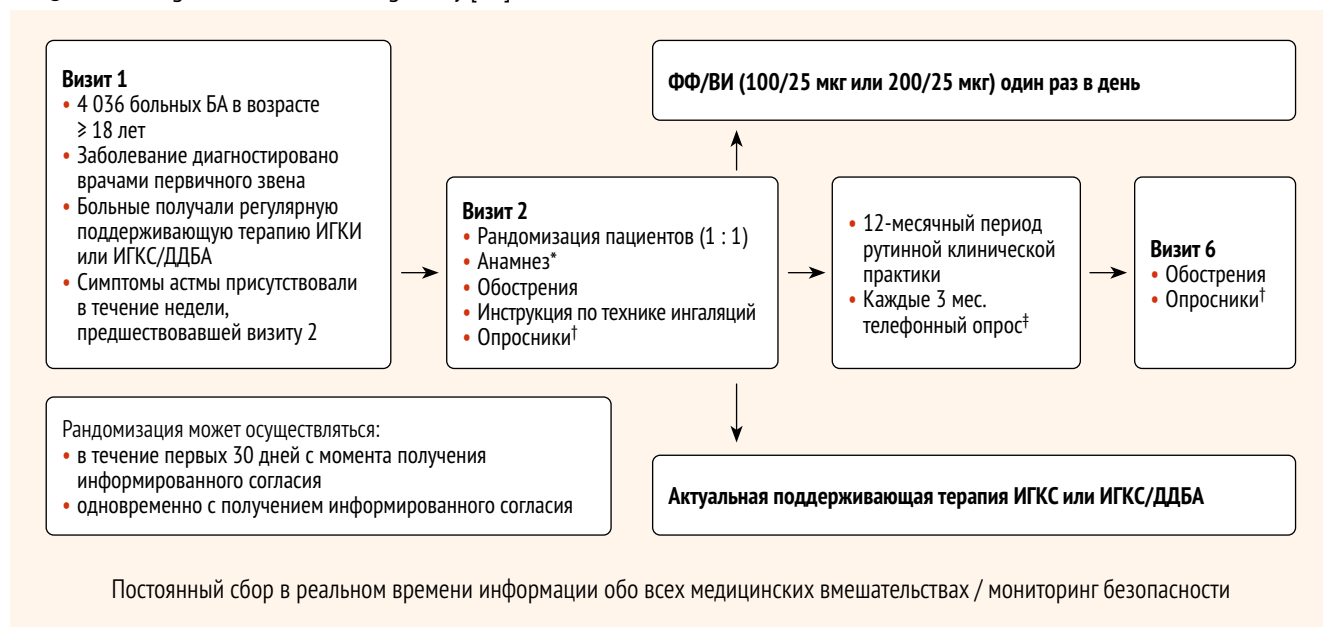
К участию в исследовании врачами общей практики приглашались больные БА, зарегистрированные в соответствующих базах данных всех 66 пунктов первичной медицинской помощи г. Солфорд (Salford)⁴ и его окрестностей. Критериями включения больных БА в исследование являлись: а) возраст ≥ 18 лет; б) симптоматическое течение БА, диагностированной врачом общей практики; в) регулярная поддерживающая терапия ИГКС или ИГКС/ДДБА; г) наличие симптомов БА в течение недели, предшествовавшей второму визиту. Перечень критериев невключения был минимальным: а) анамнестические указания на недавний жизнеугрожающий астматический приступ; б) сопутствующая ХОБЛ или любое другое клинически значимое заболевание, способное поставить под угрозу безопасность пациента.

Дизайн SLS представлен на рис. 2 [20].

Уникальность SLS объясняется рядом инфраструктурных и клинических факторов. Это и относительно статичное, не подверженное существенным миграционным процессам население Солфорда, обслуживаемое одним госпиталем (Королевский госпиталь Солфорда), и использование для учета всех медицинских событий в процессе исследования единой электронной медицинской карты, фиксирующей информацию на уровне как пунктов первичной медицинской помощи, так и стационара (помимо этого, использовались и дополнительные информационные каналы, позволявшие судить об обращениях за медицинской помощью за предела-

⁴ Солфорд (англ. Salford) – город в Великобритании, расположенный на северо-западе Англии в составе графства Большой Манчестер. Население составляет 72 750 чел. (ru.wikipedia.org).

● **Рисунок 2.** Дизайн Salford Lung Study [20]
● **Figure 2.** Design of the Salford Lung Study [20]



Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты, ФФ – флутиказона фуруат, ВИ – вилантерол.

* – изучение анамнеза кардиоваскулярных факторов риска, † – Asthma Control Test, Asthma Quality of Life Questionnaire(s), EuroQol Questionnaire, Medication Adherence Report Scale for Asthma, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Asthma, ‡ – мониторинг нежелательных лекарственных реакций.

ми Солфорда, а также о случая смерти), и участие в исследовании всех 55 городских аптек, что позволяло надежно контролировать отпуск любого лекарственного препарата каждому пациенту.

Для оценки актуального уровня контроля БА использовался валидированный опросник Asthma Control Test (ACT) [21], заполнявшийся пациентами в начале исследования и на 52-й неделе в электронном виде, а на 12-й, 24-й и 40-й неделях – по телефону [22], что позволяло минимизировать число визитов к врачу и тем самым приблизиться к реальной клинической практике. Трактовка результатов опроса с использованием ACT была традиционной: ≥ 20 баллов – хорошо контролируемая, 16–19 баллов – частично контролируемая и ≤ 15 баллов – неконтролируемая БА, а клинически значимой признавалась динамика суммарных значений ACT ≥ 3 балла [23].

В анализ первичной эффективности в общей сложности были включены 3 026 больных БА с исходными значениями суммарного балла по ACT < 20 , практически поровну распределенные между сравниваемыми группами: 1512 больных, принимавших ФФ/ВИ, и 1514 больных, принимавших ИГКС или ИГКС/ДДБА (обычная терапия) [24]. Полученные результаты свидетельствовали, что уже на 24-й неделе исследования среди пациентов, принимавших ФФ/ВИ, число ответивших на лечение (ACT ≥ 20 баллов и (или) его увеличение на ≥ 3 балла от исходных значений) оказалось достоверно большим по сравнению с группой пациентов, принимавших обычную терапию (табл.) [24].

Примечательно, что выявленное на 24-й неделе превосходство в эффективности ФФ/ВИ над обычной терапией удалось продемонстрировать и на 52-й неделе исследования (рис. 3) [25, 26].

Также важно отметить, что результаты SLS свидетельствовали не только о том, что применение ФФ/ВИ обеспечивает лучший контроль БА по сравнению с продолжающейся обычной терапией (ИГКС $\pm$ ДДБА) больных с симптоматическим течением заболевания, но и приво-

● **Таблица.** Оценка уровня контроля бронхиальной астмы: динамика суммарного балла Asthma Control Test на 24-й неделе исследования по сравнению с его исходными значениями [24]

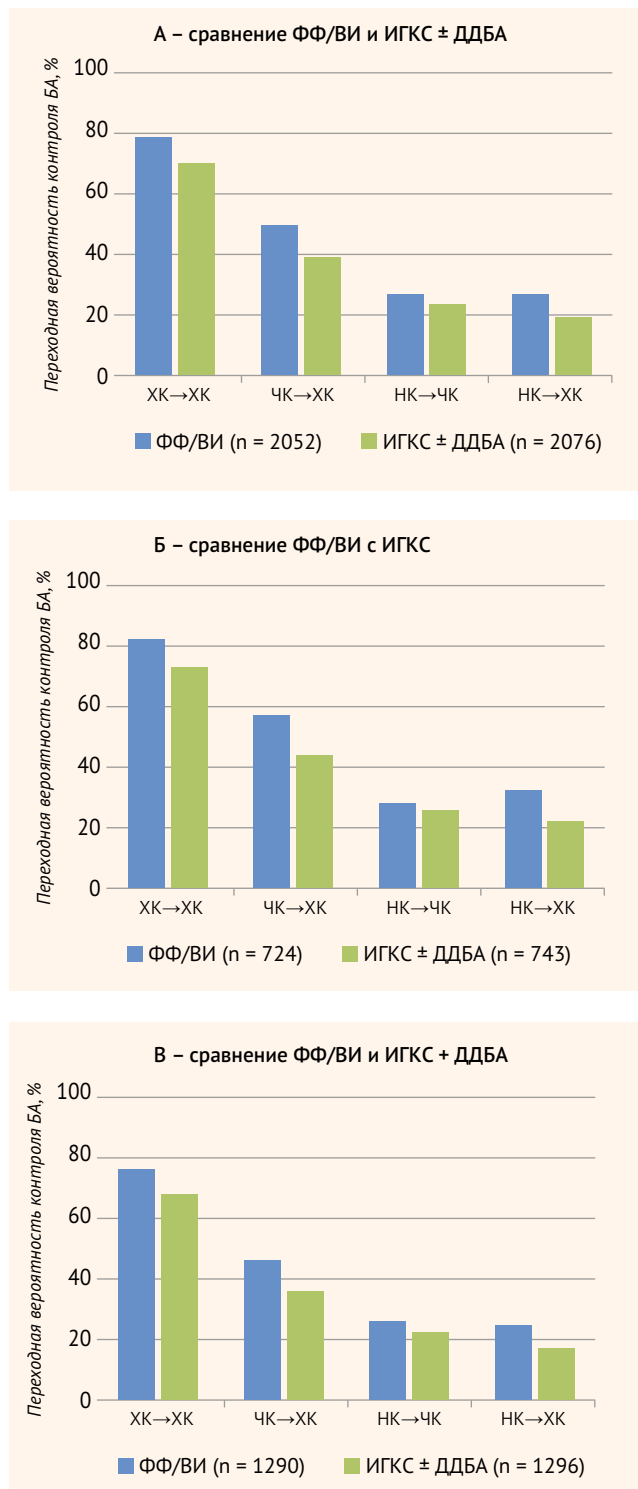
● **Table.** Assessment of bronchial asthma control: dynamics of the Asthma Control Test total score at week 24 of the study compared with its baseline values [24]

Пациенты, n/N (%)	ФФ/ВИ (n = 1512)	Обычная терапия (n = 1514)	ОШ (95% ДИ)
ACT ≥ 20 баллов и (или) его увеличение ≥ 3 балла	977/1373 (71)	784/1399 (56)	2,00 (1,70–2,34)
ACT ≥ 20 баллов	704/1373 (51)	501/1399 (36)	1,98 (1,69–2,33)
Увеличение ACT ≥ 3 балла	927/1373 (68)	724/1399 (52)	2,05 (1,75–2,40)

Примечание. ACT – Asthma Control Test, ФФ – флутиказона фураат, ВИ – вилантерол, обычная терапия – ингаляционные глюкокортикостероиды $\pm$ длительно действующие β_2 -агонисты, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

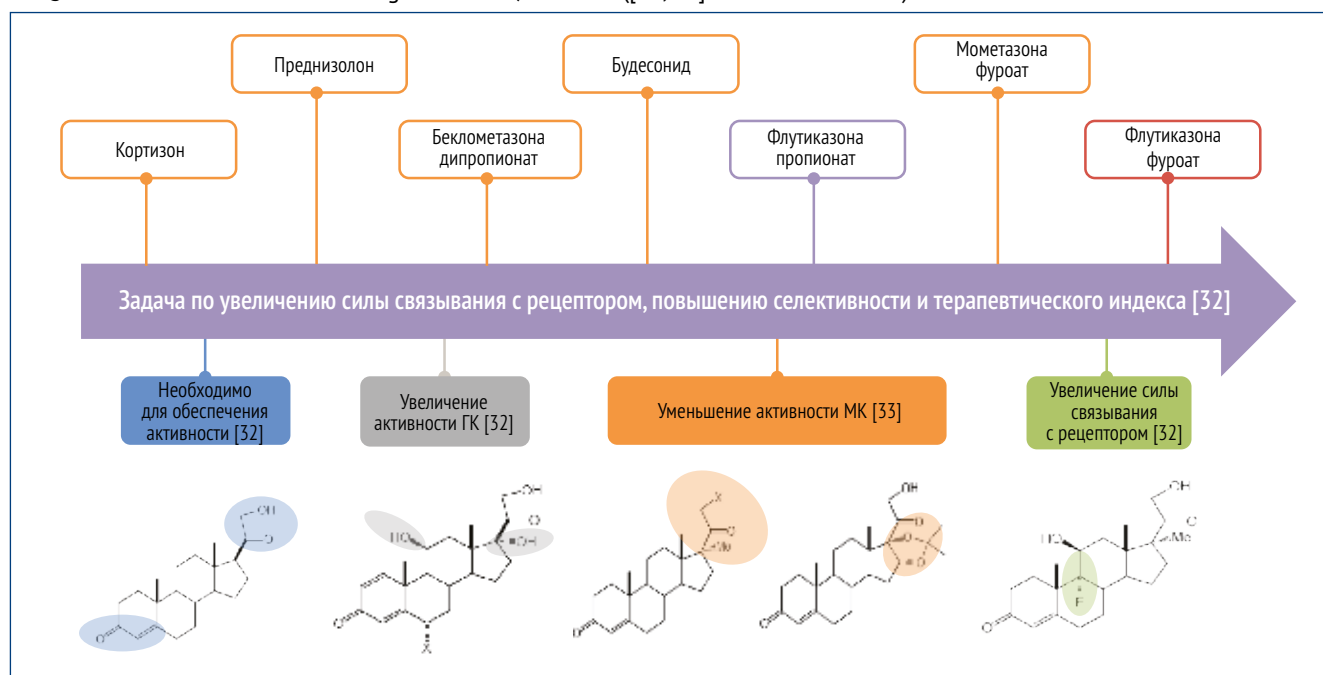
● **Рисунок 3.** Переходные вероятности сохранения или улучшения уровня контроля бронхиальной астмы в течение 12-месячного исследования на основании оценки результатов Asthma Control Test [25, 26]

● **Figure 3.** Transient probabilities of maintaining or improving bronchial asthma control level during the 12-month study based on the Asthma Control Test score [25, 26]



Примечание. Переходная вероятность уровня контроля определялась путем оценки ACT при любом посещении в сравнении с предыдущим посещением врача. Использовалась модель порядковой логистической регрессии, скорректированная с учетом рандомизированной группы лечения и предыдущего уровня контроля БА. ФФ – флутиказона фураат, ВИ – вилантерол, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты, ХК – хорошо контролируемая БА, ЧК – частично контролируемая БА, НК – неконтролируемая БА.

- **Рисунок 4.** Эволюция ИГКС: оценка соотношения «польза/риск» ([32, 33] с изменениями)
 ● **Figure 4.** Evolution of ICS: assessing the benefit/risk ratio ([32, 33] with modifications)



Примечание. ГК – глюкокортикоидная (активность), МК – минералокортикоидная (активность), ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

дит к последовательному улучшению суррогатных параметров качества жизни, оценивавшихся с помощью формализованных опросников Asthma Quality of Life Questionnaire(s) [26, 27], EuroQol questionnaire [28], Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Asthma [29, 30] независимо от исходного уровня контроля БА [31].

ОБСУЖДЕНИЕ

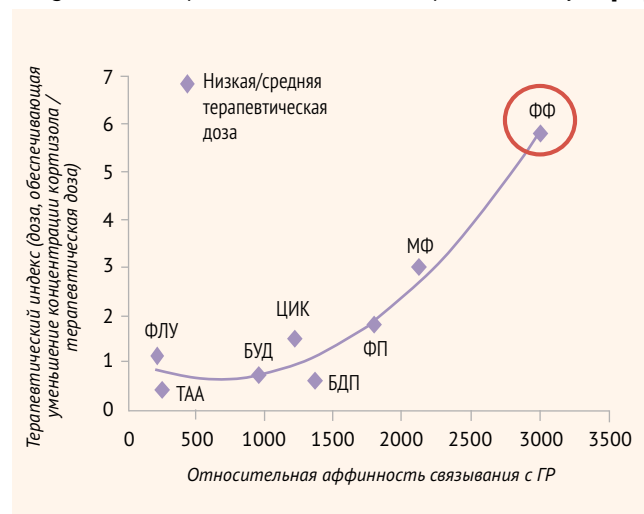
Как уже говорилось выше, рекомендации по выбору оптимальных вариантов лечения того или иного заболевания, в т. ч. и БА, традиционно основываются на результатах двойных слепых РКИ [10, 30]. Однако отвечающие существующим требованиям регистрации новых лекарственных средств РКИ в малой степени соответствуют реальной клинической практике, а множественность критериев включения и невключения приводит к тому, что из общего числа больных БА лишь около 5% потенциально могут принять участие в том или ином РКИ [10]. Кроме того, содержание отдельных РКИ представляет собой анализ ограниченных данных (например, оценка динамики объема форсированного выдоха за 1 секунду), немалая часть из них характеризуется небольшой продолжительностью и ограниченной мощностью выборки. Здесь же следует указать и еще на одну причину разрыва между результатами реальной клинической практики и РКИ. Участвующие в РКИ больные, находясь под пристальным наблюдением врача-исследователя, демонстрируют и более правильную технику ингаляционного маневра, и большую приверженность, нередко достигающую 90% [20]. К сожалению, и наблюдательные исследования не могут предоставить достаточно объективную

информацию в силу отсутствия подходящих групп сравнения и малого числа пациентов в ходе проспективного наблюдения [31]. Отсюда становится очевидным, что ни РКИ, ни наблюдательные исследования не могут в полной степени оценить истинное влияние и ценность той или иной лечебной стратегии у больных БА.

В преодолении объективно существующих ограничений РКИ и наблюдательных исследований особое место занимают пРКИ, где наблюдение и мониторинг пациентов сведены к минимуму. К числу подобных исследований относится и SLS – первое прагматичное рандомизированное исследование III фазы, начатое в то время, когда исследуемый препарат для лечения БА (Релвар® Эллипта®) еще не был зарегистрирован.

Объяснения терапевтического превосходства ФФ/ВИ над обычной терапией в достижении контроля БА, продемонстрированное в ходе SLS, следует прежде всего искать в особенностях клинической фармакологии ФФ, дающих ему при оценке соотношения «польза/риск» известные преимущества перед другими ИГКС (рис. 4) ([32, 33] с изменениями). Так, 17- α -фуруатный эфир ФФ более плотно заполняет 17- α -«карман» глюкокортикоидного рецептора (ГР) по сравнению с флутиказона пропионатом (ФП), что, в свою очередь, обуславливает более длительную продолжительность связывания с ГР и способствует увеличению периода противовоспалительной активности ФФ [34]. Помимо этого, сила связывания с ГР определяет уменьшение уровня системного воздействия того или иного ИГКС, содействуя тем самым увеличению терапевтического индекса (рис. 5) [35]. Указанные свойства ФФ, а также его «соседство» с ДДБА вилантеролом позволяют принимать ФФ/ВИ один раз в сутки [21, 36]. И, наконец, в ряду возможных объясне-

● **Рисунок 5.** Терапевтический индекс ИГКС: сравнительный анализ [35]
● **Figure 5.** Therapeutic index of ICS: comparative analysis [35]



Примечание. Терапевтический индекс – частное от деления суточной дозы ИГКС, вызывающей снижение концентрации кортизола в крови на 20% на его суточную терапевтическую дозу. БДП – беклометазона дипропионат, БУД – будесонид, ЦИК – циклесонид, ФФ – флутиказона фураат, ФЛУ – флунизолид, ФП – флутиказона пропionate, ГР – глюкокортикостероидный рецептор, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, МФ – мометазона фураат, ТАА – триамцинолона ацетонид.

ний столь высокого терапевтического потенциала ФФ/ВИ следует учитывать и очевидные привлекательные характеристики интуитивного многодозового порошкового ингалятора Эллипта® [37, 38]. Все сказанное выше приближает к истинному пониманию места ФФ/ВИ в современных схемах фармакотерапевтического контроля БА у весьма широкой популяции больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку в последнее время становится очевидным, что ни РКИ, ни наблюдательные исследования не могут в полной степени оценить истинное влияние и ценность той или иной лечебной стратегии у больных БА, особое внимание привлекают пРКИ. Так, пРКИ III фазы SLS продемонстрировало превосходящую терапевтическую эффективность ФФ/ВИ над обычной терапией в достижении контроля БА. Это обстоятельство определяет особый интерес к применению комбинации ФФ/ВИ в целях достижения контроля БА.

Поступила / Received 28.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2021

Принята в печать / Accepted 18.10.2021

Список литературы / References

- Hekking P.P., Bel E.H. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):671–681. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.09.007>.
- Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1).
- Howard R., Ratnayake M., Prospero M., Custovic A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(7):38. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0542-0>.
- Skloot G.S. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(1):3–9. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000225>.
- Kola I., Bell J. A call to reform the taxonomy of human disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(9):641–642. <https://doi.org/10.1038/nrd3534>.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J.* 2002;19(1):182–191. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00283202>.
- Hedderini A., Sundh J., Ekström M., Janson C. Effectiveness trials: critical data to help understand how respiratory medicines really work? *Eur Clin Respir J.* 2019;6(1):1565804. <https://doi.org/10.1080/20018525.2019.1565804>.
- Burns P.B., Rohrich R.J., Chung K.C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305–310. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>.
- Treweek S., Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials.* 2009;10:37. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-37>.
- Herland K., Akselsen J.P., Skjoberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med.* 2005;99(1):11–19. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.03.026>.
- Lisspers K., Teixeira P., Blom C., Kocks J., Stållberg B., Price D., Chavannes N. Are pharmacological randomised controlled clinical trials relevant to real-life asthma populations? A protocol for an UNLOCK study from the IPCR. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016;26:16016. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.16>.
- Covvey J.R., Mullen A.B., Ryan M., Steinke D.T., Johnston B.F., Wood F.T., Boyter A.C. A comparison of medication adherence/persistence for asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10):1200–1208. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12451>.
- Rolnick S.J., Pawloski P.A., Hedblom B.D., Asche S.E., Bruzek R.J. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res.* 2013;11(2):54–65. <https://doi.org/10.3121/cmr.2013.1113>.
- Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(2):140–156. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>.
- Lenz W. Thalidomide embryopathy in Germany, 1959–1961. *Prog Clin Biol Res.* 1985;163C:77–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3991661>.
- Ridings J.E. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods Mol Biol.* 2013;947:575–586. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-131-8_36.
- Roche N., Reddel H.K., Agusti A., Bateman E.D., Krishnan J.A., Martin R.J. et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med.* 2013;1(10):e29–e30. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70199-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70199-1).
- New J.P., Bakerly N.D., Leather D., Woodcock A. Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study. *Thorax.* 2014;69(12):1152–1154. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205259>.
- Chalkidou K., Tunis S., Whitcher D., Fowler R., Zwarenstein M. The role for pragmatic randomized controlled trials (pRCTs) in comparative effectiveness research. *Clin Trials.* 2012;9(4):436–446. <https://doi.org/10.1177/1740774512450097>.
- Woodcock A., Bakerly N.D., New J.P., Gibson J.M., Wu W., Vestbo J., Leather D. The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in asthma. *BMC Pulm Med.* 2015;15:160. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0150-8>.
- Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M., Schatz M., Li J.T., Marcus P. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>.
- Kosinski M., Kite A., Yang M., Rosenzweig J.C., Williams A. Comparability of the Asthma Control Test telephone interview administration format with self-administered mail-out mail-back format. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):717–727. <https://doi.org/10.1185/03007990802711602>.
- Schatz M., Kosinski M., Yaras A.S., Hanlon J., Watson M.E., Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):719.e1–723.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.053>.
- Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D., New J., Gibson J.M., McCorkindale S. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10109):2247–2255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8).
- Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(4):832–838. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.832>.

26. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>.
27. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9).
28. Reilly M.C., Zbrozek A.S., Dukes E.M. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353–365. <https://doi.org/10.2165/00019053-199304050-00006>.
29. Travers J., Marsh S., Williams M., Weatherall M., Caldwell B., Shirtcliffe P. et al External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax*. 2007;62(3):219–223. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.066837>.
30. Svedsater H., Jones R., Bosanquet N., Jacques L., Lay-Flurrie J., Leather D.A. et al Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respir Med*. 2018;141:198–206. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.003>.
31. Price D., Chisholm A., van der Molen T., Roche N., Hillyer E.V., Bousquet J. Reassessing the evidence hierarchy in asthma: evaluating comparative effectiveness. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(6):526–538. <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0222-7>.
32. Daley-Yates P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):372–380. <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>.
33. Salter M., Biggadike K., Matthews J.L., West M.R., Haase M.V., Farrow S.N. et al. Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293(3):L660–L667. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00108.2007>.
34. Biggadike K., Bledsoe R.K., Hassell A.M., Kirk B.E., McLay I.M., Shewchuk L.M., Stewart E.L. X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor-ligand binding domain. *J Med Chem*. 2008;51(12):3349–3352. <https://doi.org/10.1021/jm800279t>.
35. Muller P.Y., Milton M.N. The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):751–761. <https://doi.org/10.1038/nrd3801>.
36. Syed Y.Y. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in patients with asthma. *Drugs*. 2015;75(4):407–418. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0354-5>.
37. Van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H., Sharma R.K., van der Valk P.D., Goosens M. et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16079. <https://doi.org/10.1038/nnpjcr.2016.79>.
38. Kerwin E.M., Preece A., Brintziki D., Collison K.A., Sharma R. ELLIPTA Dry Powder versus Metered-Dose Inhalers in an Optimized Clinical Trial Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1843–1849. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.023>.

Информация об авторе:

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; aisyn@list.ru

Information about the author:

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; aisyn@list.ru

Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы)

М.А. Харитонов¹, В.В. Салухов^{1✉}, vmeda-nio@mil.ru, Е.В. Крюков¹, М.Б. Паценко², Ю.В. Рудаков¹, А.Б. Богомолов¹, В.В. Иванов¹, А.А. Минаков¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Главное военно-медицинское управление; 109012, Россия, Москва, ул. Знаменка, д. 19

Резюме

Актуальность пневмонии остается на передовой позиции и в последнее время привлекла внимание не только всего медицинского сообщества, но также всех политических и экономических институтов большинства государств планеты. Данная нозология продолжает оставаться в центре внимания, определяя одну из ключевых причин в частоте смертности населения. В представленной статье актуализированы наиболее современные тезисы в отношении вирусных пневмоний на основании проведенного обзора большого количества научной литературы, отечественных и зарубежных исследований. Хотя термин «вирусная пневмония» уже более века используется в медицинской практике, тем не менее, нет окончательного диагностического алгоритма и устоявшейся окончательной концепции. В статье отражены особые исторические медицинские и мировоззренческие аспекты в изучении пневмоний начиная со времен Гиппократов и заканчивая современностью. Приведены эпидемиологические особенности, этиология, а также актуализирована терминологическая база вирусных пневмоний, тем самым закреплено понятие вирусной пневмонии в медицинских категориях. Представлена перспективная классификация вирусных пневмоний согласно МКБ-XI. Обращено внимание на аутопсийную морфологическую характеристику бронхолегочного органа при вирусных пневмониях, приводятся посмертные описания со ссылками на авторитетные исследовательские источники. Описаны основные современные диагностические возможности научного медицинского сообщества в выявлении пневмоний, отражены вопросы становления новых диагностических алгоритмов. Подробно описана клиническая картина вирусных пневмоний, впервые представлен клинический концепт фазового течения заболевания на основе патоморфологических данных. Рассмотрены основные современные группы препаратов этиотропного и патогенетического лечения заболевания. В заключении отражены основные проблемные постулаты и перспективы в дальнейшем изучении заболевания.

Ключевые слова: вирусная пневмония, эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, лечение.

Для цитирования: Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Иванов В.В., Минаков А.А. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2021;(16):60–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Viral pneumonia: a new look at an old problem (review)

Mikhail A. Kharitonov¹, Vladimir V. Salukhov^{1✉}, vmeda-nio@mil.ru, Evgeniy V. Kryukov¹, Mikhail B. Patsenko², Yuri V. Rudakov¹, Alexey B. Bogomolov¹, Vladimir V. Ivanov¹, Aleksey A. Minakov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Main Military Medical Directorate; 19, Znamenka, Moscow, 109012, Russia

Abstract

The relevance of pneumonia remains at the forefront and has recently attracted the attention of not only the entire medical community, but also all political and economic institutions of most countries of the planet. This nosology continues to be in the center of attention, identifying one of the key causes in the frequency of mortality of the population. The presented article accumulates the most up-to-date theses regarding viral pneumonia on the basis of a review of a large number of scientific literature, domestic and foreign studies. Although the term “viral pneumonia” has been used in medical practice for more than a century, nevertheless, there is no final diagnostic algorithm and an established final concept. The article reflects special historical medical and philosophical aspects in the study of pneumonia from the time of Hippocrates to the present. The epidemiological features, etiology, and also the terminological base of viral pneumonia are updated, thereby the concept of viral pneumonia in medical categories is fixed. A promising classification of viral pneumonia according to ICD-XI is presented. Attention is drawn to the autopsy morphological characteristics of the bronchopulmonary organ complex in viral pneumonia, post-mortem descriptions are given with links to authoritative research sources. The main modern diagnostic capabilities of the scientific medical community in the detection of pneumonia are described, the issues of the formation of new diagnostic algorithms are reflected. The clinical picture of viral pneumonia is described in detail, the clinical concept of the phase course of the disease based on pathomorphological data is presented for the first time. The main modern groups of drugs for etiotropic and pathogenetic treatment of the disease are considered. The conclusion reflects the main problematic postulates and prospects for further study of the disease.

Keywords: viral pneumonia, epidemiology, etiology, diagnosis, clinic, treatment of pneumonia

ВВЕДЕНИЕ

Пневмония издавна принадлежит к числу распространенных заболеваний, но учение о ней нельзя рассматривать как законченное и логически завершенное [1]. Сегодня не существует окончательного научного объяснения, определяющего однозначные факторы риска и причину возникновения пневмонии. Несмотря на достигнутые успехи в лечении пневмонии (расширение диагностических возможностей, совершенствование вакцинопрофилактики, снижение смертности с открытием антибактериальной терапии, утверждение основ реанимационного алгоритма, способствующего поддержанию витальных функций в критический период заболевания), до сих пор, в полной мере, не установлены причины и патофизиологические механизмы, которые ведут к росту тяжелых осложнений, а в настоящее время и летальных исходов [2]. Одним из направлений выхода из сложившегося положения является дальнейшая научная разработка методов диагностики и лечения пневмоний в зависимости от этиологии заболевания.

Преодоление этих негативных тенденций лежит, в т.ч., в изучении исторического наследия о природе пневмонии в разные периоды развития медицины вообще и терапии, в частности. Объяснения патологии легких в трудах наших предшественников содержат рациональные зерна, которыми не следует пренебрегать, чтобы не повторять ошибок пройденного пути. Применяя структурно-функциональный подход к изучению любого объекта, следует помнить, что изолированное изучение функции или структуры бесперспективно. При применении функционального подхода к исследованию системы одновременно необходимо проводить и ее структурный анализ [3].

ПНЕВМОНИЯ И РОЛЬ ВИРУСОВ

Можно предположить, что заболевания легких известны человечеству задолго до появления элементарных медицинских представлений об анатомии и физиологии. Эволюционирование заболеваний Homo Sapiens проходило параллельно со становлением вида, и, очевидно, пневмония является той нозологией, которая продолжает оставаться с нами на протяжении уже многих тысячелетий.

Термин «пневмония» и история изучения этого заболевания берут свое начало в трудах Гиппократ (460–377 гг. до н.э.), который первым донес до нас последовательные стадии течения болезни, расценивая пневмонию как заболевание всего организма. Отклонившись от системного подхода, пневмонию как местный воспалительный процесс и симптом других заболеваний стал

считать Парацельс (1493–1541 гг.). Первые морфологические изменения в легких при крупозной пневмонии были описаны французским врачом Рене Лазеннеком в 1837 г., а в 1842 г. австрийский патологоанатом Карл Рокитанский выделил крупозную, катаральную и интерстициальную пневмонию [4]. Именно патологоанатомический принцип был положен в основу первых классификаций пневмоний. Формирование новых теоретических познаний в пульмонологии осуществилось в 1882 г., когда К. Фридлиндером (1847–1887 гг.) при аутопсии в легких была выделена *Klebsiella pneumoniae*, а в 1886 г. А. Френкелем (1848–1916 гг.) был выделен в чистой культуре пневмококк [5]. Именно с этого момента пневмония начала рассматриваться как инфекционное заболевание, связавшее воедино обязательное наличие этиологического агента с поражением легких, лихорадкой и кашлем. Однако внедрение В.К. Рентгеном в 1895 г. в клиническую практику методов рентгенографического исследования органов грудной клетки, объективизировало разнородность пневмоний, дав дальнейший толчок к развитию ее классификаций. Невзирая на большой пройденный познавательный путь, даже сегодня, наряду с термином «пневмония», можно встретить термины «пневмонит» или «пульмонит», которые используются в различном толковании. Отсутствие четкого устоявшегося определения пневмонии рождает разночтения в интерпретации терминов, особенно обострившиеся в последнее время. Хотя общепризнанного консенсуса по этому вопросу в настоящее время нет, именно наличие инфекционного агента признается большинством экспертов определяющим критерием, позволяющим отделить пневмонии от других состояний. Так, термин «пневмонит» обозначает неинфекционные воспалительные процессы в легочной ткани, а пневмония – инфекционные. Исключение составляет группа заболеваний неизвестной этиологии под названием «идиопатические интерстициальные пневмонии», которые характеризуются развитием фиброза легочной ткани. Представляется, что именно поэтому, несмотря на свою, казалось бы, инфекционную природу, прерогатива в диагностике и лечении пневмоний исторически отдана терапевтам и пульмонологам, как бы подтверждая «системность» возникающего поражения.

В России впервые пневмонию тяжелого течения описал С.П. Боткин (1832–1889 гг.), на долгое время она вошла в литературу под названием крупозное воспаление легких, все еще оставаясь «поветренной» болезнью. И только в начале XX в. воспаление легких было выделено в России в самостоятельную нозологическую форму [6]. Дальнейшие наблюдения показали, что не только бацилла Фридлиндера и диплококк Френкеля встречаются в качестве возбудителя пневмонии, но и другие бактерии.

Пройдет полвека и в 1938 г. американский вирусолог Хобарт Анстет Рейман (1897–1986 гг.) первым опубликует предположение о вирусной природе поражения легких и предложит термин «вирусная пневмония» [7]. Благодаря успехам вирусологии, к 1960-м годам роль вирусов в качестве инфекционных агентов пневмоний станет несомненной и впервые в мире войдет в классификацию пневмоний, разработанной академиком Н.С. Молчановым [4, 8]. Существенной вехой в формировании нашего понимания роли вирусов в возникновении пневмонии стало внедрение с 2000-х годов молекулярных диагностических тестов, результаты которых показали, что заболеваемость вирусной пневмонией была, очевидно, недооценена [9]. Эти исследования легли в основу формирующегося мировоззрения, что практически все вирусные агенты могут являться этиологическим фактором возникновения пневмоний при условии их достаточной вирулентности, титра и подходящего состояния макроорганизма [10]. При этом следует отметить, что и сегодня у ряда авторов можно встретить скептическое отношение к вирусам как прямым этиологическим агентам пневмоний, относящих респираторные вирусы всего лишь к факторам риска развития этого заболевания [11]. В современной науке вопрос о роли вирусов в возникновении пневмонии остается открытым. Гипотетически сегодня можно классифицировать вирусы на две основные группы: 1) непосредственно являющиеся возбудителями пневмонии (вирусы гриппа, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус и др.) и 2) являющиеся провоцирующими агентами (триггерными факторами) в возникновении пневмонии (метапневмовирусы, бокавирусы, хантавирусы и др.). Только этим можно объяснить противоречия в мнениях ученых. Однако данный вопрос еще подлежит дальнейшему исследованию.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в «доковидную эпоху», ежегодно регистрировалось 450 млн случаев пневмоний, из которых 200 млн случаев составляли вирусные пневмонии, на смертность которых приходилось 7% [12].

В Международную классификацию болезней 11 пересмотра¹, рекомендованную ВОЗ к применению с 01 января 2022 года, вирусные пневмонии вошли в 12 раздел: болезни органов дыхания (табл. 1).

На основании этого все случаи подтвержденной вирусной пневмонии должны придерживаться принципам четкого формулирования клинического диагноза с указанием: внебольничного/внутрибольничного статуса, этиологического агента с указанием методики выявления, объема и локализации поражения легочной ткани, характера течения (тяжелая, нетяжелая), наличием легочных и внелегочных осложнений. Пример: 1) внебольничная вирусная пневмония (ПЦР на HRVs + от «дата») в S5, S6, S7 правого легкого и S7, S8, S9 левого легкого, тяжелого течения. Дыхательная недостаточность 1 степени; 2) внебольничная вирусно-бактериальная пневмония (ПЦР на *Adenovirus* 5 серотип + от «дата»; *S. pneumoniae* +

● **Таблица 1.** Классификация вирусных пневмоний МКБ-11
● **Table 1.** ICD-11 classification of viral pneumonias

CA40.1 Вирусная пневмония
CA40.10 Пневмония, вызванная аденовирусом
CA40.11 Пневмония, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом
CA40.12 Пневмония, вызванная вирусом парагриппа
CA40.13 Пневмония, вызванная метапневмовирусом человека
CA40.1Y Пневмония, вызванная другим уточненным вирусом
CA40.1Z Вирусная пневмония неуточненная

от «дата») в S5, S6, S7, S8, S9, S10 правого легкого и S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9 левого легкого, тяжелого течения. Дыхательная недостаточность 2 степени. Острое повреждение почек 2 стадии.

В крупном эпидемиологическом исследовании этиологии внебольничной пневмонии (EPIC), опубликованном в 2018 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний США, вирус был обнаружен как единственный патоген в 22% случаев [13, 14], бактериальные патогены были обнаружены только в 11% случаев, а на долю вирусно-бактериальных ко-инфекций пришлось 3% всех случаев (рис. 1).

В среднем, независимо от того, в какой стране проводилось изучение, какая категория микробиологических исследований проводилась, этиологический агент ВП не смогли идентифицировать более чем в половине случаев (50,2–67,1%) [9].

С развитием диагностических возможностей все чаще выявляются вирусы в качестве патогенов и триггеров внебольничной пневмонии. Частота выявления вирусной пневмонии сегодня может приближаться уже к 60% [15]. При этом заболеваемость вирусной пневмонией, требующей госпитализации, ожидаемо выше среди пожилых

● **Рисунок 1.** Этиология внебольничных пневмоний, EPIC [14]
● **Figure 1.** Etiology of community-acquired pneumonia, EPIC [14]



¹ ICD-11 for mortality and morbidity statistics (version: 05/2021). Available at: <https://icd.who.int/en>.

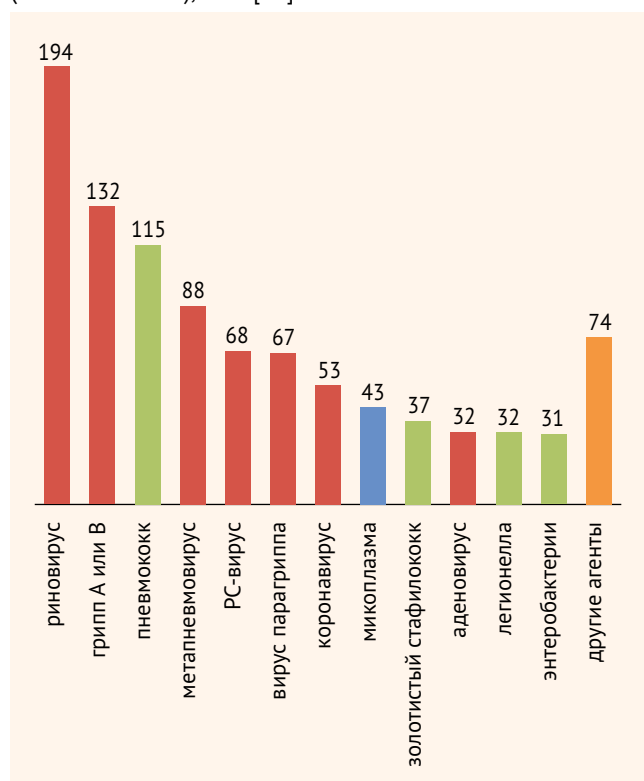
людей. Важно отметить, что показатели смертности у пациентов с вирусной пневмонией сопоставимы с бактериальной пневмонией [16]. Среди обнаруженных вирусных патогенов риновирус человека (HRV) был наиболее распространенным (рис. 2). Однако роль риновирусов в пневмонии все еще ставится под сомнение из-за частого выявления у бессимптомных лиц (средняя распространенность 15%), что намного больше, чем для других респираторных вирусов (распространенность не более 1–5%) [17].

Систематический обзор исследований этиологии внебольничной пневмонии (ВП), выполненных в период с января 1945 по март 2020 года, показал, что самым частым бактериальным возбудителем ВП был пневмококк (33–50% всех случаев), затем *Haemophilus influenzae* являлась второй по частоте причиной (7–16% случаев). *Staphylococcus aureus* и *Enterobacteriaceae*, включая *Klebsiella*, участвовали в этиологии ВП примерно с одинаковой частотой (4–10%). *Pseudomonas* (0,8–4,5%) и *Moraxella* (1,2–3,5%) были менее частыми причинами, а все другие бактерии выделялись гораздо реже. Среди так называемых «атипичных» бактерий *Mycoplasma* вызывала около 4–11% ВП, *Legionella* 3–8%, *Chlamydia* 2–7% и *Coxiella* < 2% соответственно.

Клинически наиболее значимой вирусной причиной внебольничной пневмонии у взрослых до 2020 года оставался грипп (6,2–13,7% случаев), а риновирусы – в 4,1–11,5%. Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и метапневмовирус человека были менее распространены (0,4–4,7%), за ними следовали другие вирусы [9]. В исследованиях,

● **Рисунок 2.** Агенты внебольничных пневмоний (количество случаев), EPIC [14]

● **Figure 2.** Agents of community-acquired pneumonia (number of cases), EPIC [14]



в которых наиболее часто проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) [18], респираторный вирус идентифицировали у 30–40% пациентов, а бактериальная / вирусная коинфекция обнаруживалась в 25–35% случаев.

В марте 2009 г. пандемический вирус гриппа А(Н1N1) получил распространение более чем в 200 странах, вызвав около 18 000 смертей. Более 59 млн человек было инфицировано в США [19]. В России было инфицировано около 12 млн человек. Критическое течение заболевания чаще всего возникало у взрослых со средним возрастом 40 лет и редко встречалось у лиц старше 65 лет [20].

Совершенно необычная этиологическая структура пневмоний была выявлена у молодых лиц в возрасте 18–20 лет в организованных воинских коллективах преимущественно в период их формирования в осенне-зимний период. В 90% случаев госпитализированных пациентов с ВП из организованных коллективов (военнослужащие) идентифицировался аденовирус [21, 22]. Вспышки пневмонии сопровождались выявлением аденовируса 14 серотипа [23]. Характерными чертами тяжелых аденовирус-ассоциированных пневмоний являлись большой объем поражения легких, различные инвалидирующие осложнения, возможные летальные исходы. Так, в исследовании, проведенном среди военнослужащих, находящихся на стационарном лечении с диагнозом ВП, вирусы в мокроте методом ПЦР были верифицированы в 56,9% случаев нетяжелой пневмонии и в 80% случаев тяжелой пневмонии. По видовым характеристикам преобладали аденовирусы (48–59%), второе место разделяли RSV и вирус гриппа А (14–25%)².

В другом исследовании, проводимом среди военнослужащих с диагнозом ВП, преобладали аденовирусы (52%), RSV (34%), вирус гриппа А (16,7%), вирус гриппа В (2,7%). Было отмечено, что именно вирусная ко-инфекция обуславливала развитие тяжелых пневмоний³.

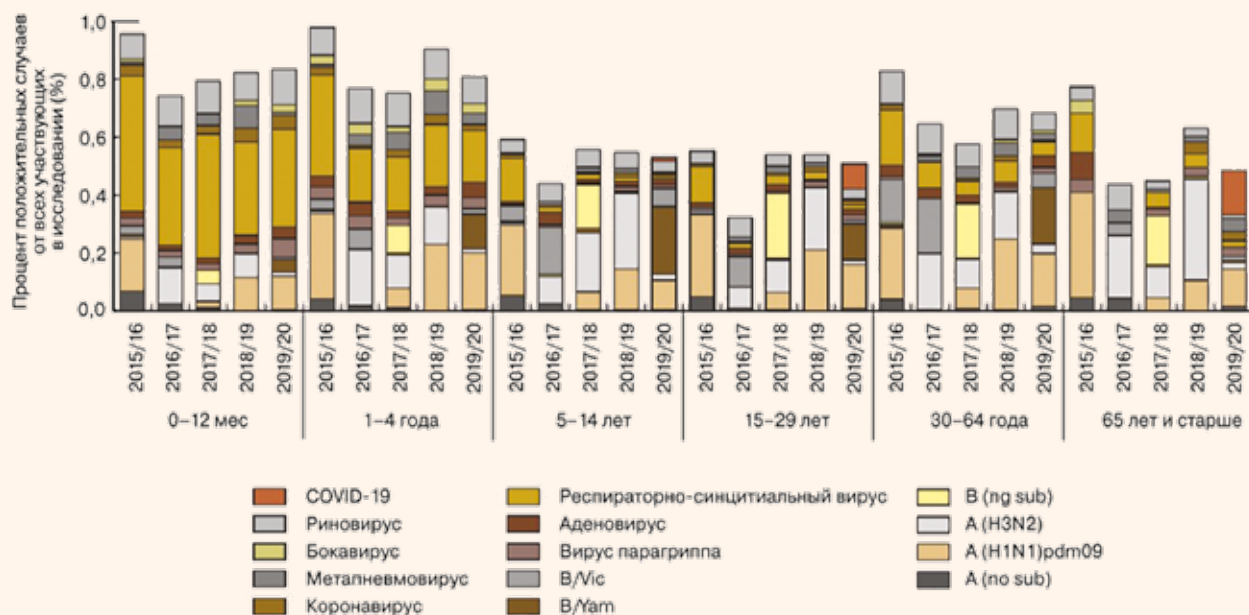
Результаты крупного пятилетнего эпидемиологического исследования (2015–2020 гг.) в России доказали значимый вклад гриппа А(Н1N1) в развитии тяжелых форм респираторных вирусных инфекций, также была выявлена значимая роль других респираторных вирусов, характеризующая сезонностью [24]. Следует отметить постоянное сочетание вирусной сезонности, отличающейся лишь возрастными особенностями преобладания того или иного вирусного агента, например, в 2019–2020 гг. в возрасте 15–29 лет в большей частоте регистрировались: вирус гриппа А(Н1N1), вирус гриппа В, SARS-CoV-2; в возрасте 30–65 лет вирус гриппа А(Н1N1), вирус гриппа В; в возрастной группе более 65 лет – вирус гриппа А(Н1N1), SARS-CoV-2 (рис. 3).

Вирусные пневмонии, вызванные метапневмовирусом человека, не имеют возрастных особенностей. Пациенты с метапневмовирусной инфекцией в 12% случаев нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [25].

² Иванов В.В. Состояние сердечно-сосудистой, дыхательной систем и некоторых факторов их регуляции у военнослужащих с внебольничной пневмонией: дис. к-та мед. наук. СПб; 2016:190 с.

³ Журкин М.А. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии у военнослужащих и обоснование противовирусной терапии: дис. к-та мед. наук. СПб; 2017:176 с.

- **Рисунок 3.** Этиология тяжелых респираторных инфекций, Россия, 2015–2020 гг. [24]
 ● **Figure 3.** Etiology of severe respiratory infections, Russia, 2015–2020 [24]



Человеческий бокавирус является редкой причиной пневмонии у взрослых, в основном распространен в качестве коинфекции и преимущественно у детей (табл. 2).

Обнаружение нескольких вирусов в довольно высокой доле случаев было особенностью этиологических характеристик пневмонии, в которых использовалась ПЦР. В частности, два или три вируса были обнаружены у 10–20% детей с пневмонией [26]. Человеческий бокавирус часто обнаруживается в сочетании с другими респираторными вирусами. Комбинация человеческого бокавируса и риновируса является наиболее типичной коинфекцией. Клиническая значимость обнаружения нескольких вирусов при пневмонии и связь с тяжелым течением заболевания по настоящее время не совсем понятны [27]. Взаимодействие вирусов между собой *in vivo* плохо изучено. Вирусы могут взаимодействовать косвенно или напрямую, что приводит к комплементации или ингибированию. Но, рассматривая показатели госпитализации, вирусные ко-инфекции были связаны с более тяжелой пневмонией, чем одиночные инфекции [28].

Относительно внутрибольничной пневмонии имеются данные, согласно которым в 22,5% случаях возбудителями

болезни явились также вирусы, чаще всего респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и вирус парагриппа (PIV) [29].

До 2002 г. основными серотипами коронавируса, вызывающими ВП были 229E, OC43, NL63, HKU1. В 2002 г. в Сингапуре был зарегистрирован SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), в 2012 г. в Саудовской Аравии был обнаружен MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), а в 2019 г. в Китае был выявлен коронавирус, получивший название SARS-CoV-2.

В течение 2002 и 2003 гг. коронавирус SARS вызвал тяжелую респираторную инфекцию у более чем 8000 человек и привел к 774 смертям. Пневмония с поражением легких возникла примерно у 16% всех лиц, инфицированных вирусом. Однако, что примечательно, в отличие от других вирусных пневмоний, дети не имели тяжелого течения заболевания [30]. Позднее при систематическом поиске коронавирусы будут обнаружены в исследуемых образцах у 2–6% взрослых с ВП [31, 32]. Клиническое течение заболевания у этих пациентов окажется неотличимым от больных ВП, вызванной другими возбудителями, причем в 2% случаев регистрировалось бессимптомное носительство коронавируса. [31]. Согласно результатам обзора 49 исследований, выполненного в 2021 г., частота вторичных легочных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 низкая и составляет 16% (4,8–42,8%) для бактериальных инфекций и ниже 6,3% (0,9–33,3%) для грибковых инфекций. Вторичные легочные инфекции преимущественно наблюдаются у госпитализированных пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Наиболее распространенными бактериальными микроорганизмами, обнаруживаемыми в культурах дыхательных путей, являются *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*,

- **Таблица 2.** Вирусы, связанные с внебольничной пневмонией у детей и взрослых

- **Table 2.** Viruses associated with community-acquired pneumonia in children and adults

Дети*	Взрослые
• респираторно-синцитиальный вирус • риновирус • бокавирус человека • вирусы парагриппа	• вирусы гриппа • риновирусы • коронавирусы

* в 1/3 случаев всех пневмоний – вирусно-бактериальная коинфекция

Escherichia coli и *Stenotrophomonas maltophilia*. *Aspergillus fumigatus* – наиболее распространенный микроорганизм, вызывающий вторичные грибковые инфекции легких. Другие зарегистрированные редкие оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистоз, в основном ограничиваются небольшими сериями случаев и отчетами о случаях. Общее время диагностики вторичных бактериальных и грибковых инфекций легких составляет 10 дней (2–21 день) с момента первичной госпитализации и 9 дней (4–18 дней) после поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Уровень использования антибиотиков составляет 60–100% с учетом исследований, включенных в этот обзор [33].

До 2020 г. считалось, что заболеваемость вирусными пневмониями и смертность от них коррелируют с социальным благополучием стран. При этом подсчитано, что в мире «экономическое бремя» внебольничной пневмонии составляет более 17 млрд долл. ежегодно [34]. С появлением SARS-CoV-2 мировые затраты на борьбу с этой инфекцией возросли до 6 трлн долл., но, несмотря на это, окончательного решения и победы над вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, не достигнуто, независимо от уровня экономики или развития медицины в той или иной стране [35].

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика вирусной пневмонии основывалась на обнаружении вируса или вирусного антигена в образцах верхних дыхательных путей (например, аспиратах носоглотки) и образцах нижних дыхательных путей (мокроте) с помощью культуральной или иммунофлуоресцентной микроскопии, а также на измерении антител в парных образцах сыворотки.

Использование ПЦР, обладающей чувствительностью около 80–90%, а специфичностью доходящей до 100%, не только расширило обнаружение вирусов, которые трудно идентифицировать обычными методами (риновирусы, коронавирусы), но и позволило обнаружить новые респираторные вирусы, такие как метапневмовирус человека, новые виды коронавируса (NL63, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV-2), а также бокавирус человека [36, 12]. Новые вирусы продолжают ежегодно выявляться и регистрироваться⁴.

Используя ПЦР-исследования с полным набором тестов, результаты трех отчетов свидетельствуют о том, что треть случаев ВП у взрослых связана с вирусной инфекцией [37, 38].

Между тем, обнаружение респираторных вирусов в верхних дыхательных путях не означает, что вирус является причиной пневмонии: присутствие респираторных вирусов может указывать просто на инфекцию верхних дыхательных путей, отдельной от причины пневмонии; находка может означать длительное выделение вируса, особенно наблюдаемое у лиц с ослабленным иммунитетом, или просто колонизацию верхних дыхательных

путей, что наблюдалось у здоровых людей без ослабленного иммунитета [16].

Таким образом, характерным комплексом клинических маркеров развития вирусной пневмонии следует считать: эпидемиологический анамнез, острое начало с выраженной интоксикацией; непродуктивный кашель; нарастание одышки; аускультативное симметричное ослабление дыхания в нижне-базальных отделах легких; характерная рентгенологическая картина и динамика поражения легочной ткани, быстрое (в течение 5–8 дней) развитие дыхательной недостаточности, которая будет определять тяжесть заболевания, лейкопения периферической крови и др. [39].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патофизиология вирусной и бактериальной пневмонии отличается. В настоящее время признается возможность трех путей проникновения возбудителей пневмонии: аэрогенный (бронхогенный), гематогенный и лимфогенный. При бактериальной пневмонии наблюдается внутриальвеолярный гнойный экссудат с уплотнением [40]. В случае вирусной пневмонии возникает нарушение синтеза сурфактанта – интерстициальное воспаление. В результате патологической гипергидратации толщина интерстиция легких возрастает на несколько порядков, препятствуя диффузии газов в легких. Происходит нарушение диффузионных свойств альвеолярно-капиллярной мембраны, что ведет к увеличению в различии между парциальным давлением кислорода в альвеолярном газе и его напряжением в конечной части легочных капилляров, расстройству вентиляционно-перфузионного отношения и, как следствие, к артериальной гипоксемии. У пациентов с ожирением более тяжелое течение вирусных пневмоний можно объяснить патологической гипергидратацией на фоне хронического воспаления. Легкие становятся отечными, могут обнаруживаться геморрагические и внутриклеточные вирусные включения.

Посмертные исследования дают прямые доказательства вирусной причины пневмонии. Обнаружение вирусов в легочной ткани при аутопсии с использованием иммуногистохимических методов составляет от 34 до 42% случаев [41].

Воспаление при вирусных пневмониях характеризуется двумя фазами диффузного альвеолярного повреждения (ДАП): экссудативной и пролиферативной. Ряд авторов трактуют это как раннюю и позднюю стадию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [42].

Концепция ДАП сформирована впервые в 1967 году на основе наблюдений токсического влияния кислорода при ИВЛ с последующим описанием двух фаз развития (рис. 4) [43, 44]. Смертность пациентов при прогрессировании ДАП составляет около 50% [45].

Стоит отметить схожесть морфологических изменений легких при вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 и другими вирусными пневмониями. Специалисты, проводя посмертную диагностику, отмечают определенное сходство всех вирусных поражений легких описанные

⁴ International Committee on the Systematics of Viruses. Available at: <https://talk.ictvonline.org>.

- **Рисунок 4.** Концепция развития диффузного альвеолярного повреждения [44]
 ● **Figure 4.** Diffuse alveolar development concept damage [44]



ранее (вирус гриппа, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 и другие) [46–48].

Более того, эти изменения подобны изменениям при пандемиях гриппа 1918, 1935, 1947, 1977 гг. Прежде всего, это касается ДАП, кровоизлияний в альвеолах, десквамации эпителия бронхов, бронхиол и альвеол [49, 50].

Однако постмортальные исследования образцов тканей легких умерших от пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, с использованием широкого спектра методов: микрокомпьютерной томографии, трехмерной электронной микроскопии и молекулярно-биологические, демонстрируют наличие признаков не только ДАП в виде отека, кровоизлияний и отложения фибрина в альвеолах, но и особое поражение сосудов, отличное от MERS-CoV, SARS-CoV-1 и гриппа [51].

М. Ackermann et al. сравнили в исследовании результаты аутопсии пациентов, умерших от пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, с пациентами, умершими от гриппа и ОРДС неинфекционной этиологии. У пациентов, которые умерли от дыхательной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2 или гриппом, одинаково выявлялись гистологические признаки ДАП с периваскулярной инфильтрацией CD3+ Т-клеток. При этом CD4+ Т-клетки чаще встречались в легких пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, тогда как CD8+ Т-клетки и нейтрофилы (CD15+) были более многочисленными в группе гриппа. В эндотелии мелких сосудов легких пациентов с пневмонией, индуцированной SARS-CoV-2, идентифицировано внутриклеточное расположение вируса с разрушением клеточных мембран, что свидетельствовало о прямом цитолитическом действии SARS-CoV-2. Альвеолярные капиллярные микротромбы встречались в 9 раз чаще у пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией, чем у пациентов с гриппом ($p < 0,001$). Становится ясно, что основной причиной микротромбоза является инфицирование эндотелиальных клеток SARS-CoV-2, что подтверждается визуа-

лизацией коронавируса в эндотелии с помощью электронной микроскопии. Цитолитическое действие вируса на эндотелий сосудов, по-видимому, и предопределяет последующее развитие гиперкоагуляции [51].

Хорошо известной ответной реакцией на недостаток кислорода является образование новых кровеносных сосудов, называемой ангиогенезом. Такой процесс несколько чаще наблюдался у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. При этом механизм образования новых капилляров, получивший название инвазусцептивный ангиогенез, характеризуется инвагинациями в стенке сосудов и представляет собой расщепление существующих кровеносных сосудов с образованием новых. Такой тип ангиогенеза наблюдался почти в 3 раза чаще в группе SARS-CoV-2, чем в группе гриппа. Изменения были тем выраженнее, чем дольше пациенты проходили лечение в клинике до их смерти. Повышенная активность ангиогенеза также наблюдалась в исследовании экспрессии генов. У пациентов в группе SARS-CoV-2 было выявлено 69 генов, влияющих на ангиогенез, которые были более экспрессированы или ингибированы. В группе гриппа этот феномен был отмечен только для 26 генов. Полученные результаты показывают, что SARS-CoV-2 является респираторным вирусом, вызывающим особое поражение сосудов – васкулит и тромботическую микроангиопатию. Повреждением кровеносных сосудов может объяснить другие проявления заболевания, которые наблюдаются у пациентов с SARS-CoV-2. К ним относятся, например, специфические поражения кожи, похожие на обморожение, инсульты или синдром Кавасаки, васкулит, который может привести к аневризме коронарных артерий, также связаны с повреждением кровеносных сосудов [51].

Таким образом, постмортальные исследования подтверждают, что вирусная пневмония является острым инфекционно-воспалительным заболеванием легких с вовлечением в патологический процесс респираторных отделов (альвеол, бронхиол), протекающее с инфильтрацией клетками воспаления и внутриальвеолярной экссудацией.

На ранних сроках смерти от вирусной пневмонии любой этиологии легкие макроскопически имеют «лаковую» темно-вишневую поверхность, плотность ткани «резиновая», цвет на разрезе – от темно-вишневого до коричневатого-красного, маловоздушные (соответствует красному опеченению при крупозной пневмонии). В передне-верхних отделах наблюдаются участки острого вздутия, ателектазы (дисателектазы), геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния, местами сливающиеся между собой. На поздних сроках легкие уплотнены, цвет ткани на разрезе – сероватый или серовато-желтый (соответствует серому опеченению при крупозной пневмонии).

Наблюдается полнокровие сосудов (ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярных перегородок) с повреждением и десквамацией эндотелиоцитов. Характер внутрисосудистого содержимого легких – от сладжей эритроцитов (в капиллярах легких) до фибриново-эритроцитарных тромбов (в ветвях легоч-

ных артерий и вен), а также сетчатого фибрина в просветах сосудов. Нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла подслизистого слоя характеризуется как микроангиопатии [42, 46]. Объем и степень поражения микроциркуляторного русла напрямую коррелируют с течением и прогнозом заболевания [52].

В экссудативную фазу ДАП при гистологическом исследовании в легких выявляются признаки вирусной пневмонии: выраженный внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков, альвеол в виде полосок разной толщины, признаки цитопатического повреждения эпителия с появлением уродливых альвеолоцитов разнообразных форм, характеризующихся изменением ядра с появлением ядрышек, атипических митозов. В пролиферативную фазу наблюдается миксоидный отек межальвеолярных перегородок и периваскулярной соединительной ткани, организация фибрина с появлением разрозненных фибробластов, разрастания фибробластической полиповидной ткани в просветах альвеол и респираторных бронхиол. Однако выраженно-го фиброза с отложением коллагена не наблюдается.

С 11–15 суток характерным для вирусной пневмонии является сочетание экссудативной и пролиферативной фаз ДАП: в одних участках легкого выявлялся острый процесс с наличием отека и гиалиновых мембран, в других – признаки пролиферативной фазы (организация фибрина, очаги организующейся пневмонии, иногда весьма распространенные, или очаги грануляционной ткани). При течении заболевания более 15–20 суток в участках с типичными признаками пролиферативных изменений наблюдаются признаки цитопатических изменений, появление сидерофагов в альвеолах и отложение железосодержащего пигмента в эндотелии и стенке сосудов [47, 53].

Присоединение дополнительной флоры (бактериальной, грибковой) к вирусной пневмонии с развитием очаговой или очагово-сливной бронхопневмонии было обнаружено на аутопсии в 37% случаев при пневмонии вызванной SARS-CoV-2 [47] и в 30% случаев при пневмонии вызванной A(H1N1) [46, 54].

При пневмонии, вызванной аденовирусом, развитие вирусно-бактериальной пневмонии с подтвержденной верификацией бактериального агента составляла около 70% [25].

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Если относительно этиологии вирусной пневмонии, методов детекции основных и дополнительных вирусных патогенов получены достаточно точные ответы, то относительно клинического течения вирусных пневмоний в многообразной человеческой популяции остается ряд вопросов, которые требуют уточнения.

Наличие вспышек заболеваемости или вирусных эпидемий в сообществе, скорость начала заболевания, возраст, факторы риска, симптомы, биомаркеры, рентгенологические изменения и реакция на лечение могут помочь

в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной пневмонии, что имеет принципиально важное значение для выздоровления и исходов.

Типичная пневмококковая пневмония (внезапное начало, высокая температура, озноб, продуктивный кашель с желто-зеленой мокротой, плевритная боль в груди, долевые инфильтраты, лейкоцитоз) является лишь одной частью спектра пневмоний [55].

Клинические признаки и симптомы вирусной и бактериальной пневмонии сильно варьируют и перекрываются, поэтому на них нельзя полагаться всецело, однако, с накоплением мирового клинического опыта в настоящий момент можно выделить ряд отличительных клинических особенностей вирусных пневмоний: сухой непродуктивный кашель; серозно-геморрагическая мокрота; одышка; головные, мышечные и суставные боли; головокружение; диарея и рвота; общая слабость; сонливость, иногда летаргия; нарушения в сфере сознания; лейкопения; лимфоцитопения; тромбоцитопения; снижение диуреза; затяжное течение [56].

Первичная вирусная пневмония развивается на фоне непосредственного вирусного воздействия (табл. 3). Вторичная вирусно-бактериальная пневмония, которая развивается к концу 1-й недели от момента заболевания гриппом, наиболее часто ассоциируется со *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*. А со 2-й недели от начала заболевания присоединяется бактериальная флора в виде метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, грамотрицательных микроорганизмов, ряд авторов трактуют это состояние как третичная бактериальная пневмония [56].

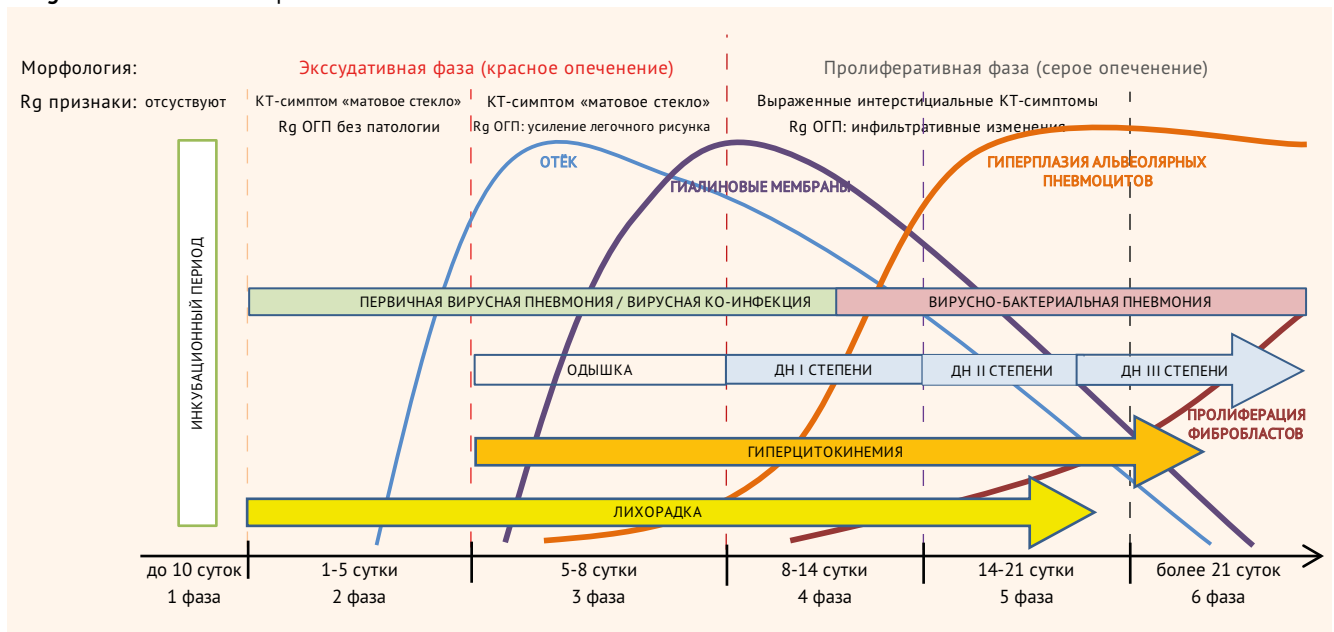
Таким образом, суммируя имеющиеся данные, мы можем гипотетически предположить, что вирусная пневмония характеризуется следующими клиникo-морфологическими фазами (рис. 5):

1 фаза – инкубационная (до 10 суток) – отсутствуют клинические симптомы и рентгенологические паттерны, может отмечаться общая слабость.

2 фаза – начальная (1–5 суток) – интоксикационный синдром, проявляющийся лихорадкой (жар, озноб), головной болью; диспепсические расстройства, ломота в мышцах, суставах; сухой кашель; рентгенологически по результатам высокоразрешающей компьютерной томографии (КТВР) выявляются интерстициальные изменения в легочной ткани (симптом «матового стекла»).

3 фаза – разгара (5–8 суток) – интоксикационный синдром; сухой кашель (или с вязкой мокротой белого цвета); выраженная общая и мышечная слабость; дизурические явления; лейкопения за счет лимфопении; гиперцитокинемия («циткиновый шторм»), нарастание синдрома активации макрофагов (возрастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух-трех ростковой цитопении); рентгенологически по результатам мультиспиральной КТ выявляется прогрессирование интерстициальных изменений в легочной ткани по типу «матового стекла», усиление легочного рисунка при проведении традиционного рентгенологического исследования.

● **Рисунок 5.** Фазовое течение вирусной пневмонии
 ● **Figure 5.** Phases of viral pneumonia



4 фаза – формирования дыхательной недостаточности (8–14 суток) – интоксикационный синдром, возможно незначительное снижение лихорадки, снижение частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС); сухой кашель (или с вязкой мокротой белого цвета); тромбоцитопения (тромбоцитопения потребления); чувство нехватки воздуха, одышка при минимальной физической нагрузке, снижение сатурации менее 94%. Фаза наибольшего риска вторичной вирусно-бактериальной пневмонии. Выявляются инфильтративные изменения при проведении традиционного рентгенологического исследования.

5 фаза – прогрессирование дыхательной недостаточности (14–21 суток) – одышка в покое, потребность в оксигенотерапии. Формирование декомпенсации органов и систем, декомпенсация хронических заболеваний. Фаза наибольшего риска третичной бактериальной пневмонии флорой лечебной организации.

6 фаза – полиорганной недостаточности (после 21 суток).

При этом острые осложнения в виде ОРДС могут возникнуть в любую фазу течения заболевания, но чаще всего в 3 или 4 фазу.

Зачастую 5 и 6 фазы вирусной пневмонии характеризуются уже как вирусно-бактериальные, где патогенами могут быть и внутригоспитальные штаммы вирулентных бактерий отделений реанимации. Основные предпосылки к раннему вторичному инфицированию: гиподинамия, возраст более 65 лет, недавняя (<3 мес.) антибактериальная терапия, хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или плановая иммуносупрессивная терапия, формальный эпидемиологический контроль в отделении лечебной организации.

Этиотропная и патогенетическая терапия вирусных пневмоний, проецируемая на фазовое течение болезни, будет иметь отличия. Тактические основы терапии – наи-

более раннее прерывание фаз заболевания и профилактика ко-инфекции, что будет определять более благоприятный исход. Особое внимание следует уделять терапии сопутствующих хронических заболеваний, поскольку их декомпенсация нередко может являться причиной неблагоприятного исхода на фоне вирусной пневмонии.

Внебольничная вирусная пневмония – это высоко динамичная патология. Рентгенологические паттерны и лабораторные биомаркеры являются лишь моментами активного состояния. Результаты исследований могут широко варьировать и быть совершенно иными уже через 12–24 часа, что заставляет врача терапевта (пульмонолога) проявлять высокую концентрацию внимания и максимальное клиническое мышление.

По форме все пневмонии принято стратифицировать как тяжелые и нетяжелые [69]. При сходном патогенезе заболевания в настоящее время остаются вопросы относительно причин тяжелого течения пневмонии – особенности возбудителя или особенности макроорганизма. Но доказано, что помимо общих предикторов тяжелого течения вирусных пневмоний (ожирение, возраст, сопутствующие бронхолегочные заболевания) имеются частные особенности, характеризующие летальность (табл. 3).

Ранние рекомендации постулировали, что диагноз пневмонии должен быть установлен на основе обзорной рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекции. КТ использовалась только по показаниям [69], в которые входило отсутствие изменений в легких при рентгенографии у пациента с вероятным диагнозом пневмонии; нетипичные для пневмонии изменения на рентгенограмме; рецидивирующая пневмония; медленно разрешающаяся/не разрешающаяся пневмония.

Двусторонние пятнистые интерстициальные изменения (симптом «матового стекла», мультифокальные уплотнения и симптом «дерево в почках») по результатам КТ,

● **Таблица 3.** Факторы риска и летальность от внебольничных вирусных пневмоний
 ● **Table 3.** Risk factors and mortality of community-acquired viral pneumonias

Этиология	Факторы риска возникновения пневмонии	Летальность при вирусной пневмонии
Вирусы гриппа А или В	Пациенты пожилого возраста с коморбидной патологией, пациенты с трансплантацией органов и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями	Летальность составляет около 9% [13]
Птичий А(H5N1) и свиной А(H1N1) грипп	Коморбидные пациенты, детский возраст, беременность, ожирение	Летальность составляет от 4,1 до 46% [13]
Респираторно-синцитиальный вирус (RSV)	Недоношенные дети, пациенты пожилого возраста, люди с ослабленным иммунитетом, пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, наличием реакции «трансплантат против хозяина»	Летальность составляет от 0,2 до 8,6% [57]
Вирусы парагриппа (PIV) 1, 2 и 3 типа	Пациенты пожилого возраста, прием стероидов и иммунодефицитный статус, пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями	Летальность составляет около 27% [13]
Метапневмовирус (HMPV)	Дети до трех лет, с фоновыми состояниями: тимомегалия, гипотрофия, анемия, энтеробиоз, кардиопатия, врожденный порок сердца, атопический дерматит [58]	Нет данных о летальности
Бокавирусы	Дети первого года жизни с фоновыми состояниями: тимомегалия, гипотрофия, анемия, энтеробиоз, кардиопатия, врожденный порок сердца, атопический дерматит [58]	Нет данных о летальности
Аденовирусы (Adenoviridae) (особенно серотипы 3, 7 и 14)	Организованные коллективы, призывники в армию и военнослужащие по призыву, пациенты с трансплантацией органов и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток	Летальность составляет от 26,7 до 50% [13]
Риновирусы (HRVs)	Пациенты пожилого возраста, пациенты с сопутствующими заболеваниями бронхолегочной системы, ослабленным иммунитетом	Летальность составляет от 4 до 9,6% [59]
Коронавирусы (HCoV): 229E, OC43, NL63, HKU1	Дети, лица пожилого возраста с ослабленным иммунитетом, ВИЧ-инфицированные [60]	Летальность составляет до 5% [61–63]
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)	Лица, непосредственно контактирующие с заболевшими, пациенты с ожирением, сахарным диабетом, ослабленной иммунной системой, медицинский персонал, участвующий в лечении	Летальность в общей популяции составляет около от 5 до 10%, у лиц старше 65 лет – до 40% [13, 64, 65]
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2 (SARS-CoV-2)	Лица пожилого и старческого возраста, пациенты с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, лица с ослабленной иммунной системой, медицинский персонал, осуществляющий уход за пациентами	Летальность составляет от 1,76 до 10,36% (в общей популяции – 2,1%)*
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS)	Пожилый возраст, сопутствующая патология: диабет, ХБП, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, мужской пол, курение [66]	Летальность составляет от 14,5 до 56% [13, 64, 67]
Вирус ветряной оспы (HHV-3)	Пациенты пожилого возраста с ослабленным иммунитетом, ВИЧ-инфицированные, беременные женщины	Летальность может достигать 18% [13]
Цитомегаловирусы (CMV)	Пациенты с трансплантацией органов и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, имеющие основные заболевания: ВИЧ-инфицированные, онкологические заболевания, ожоговая травма; беременные с иммуносупрессией, недоношенные дети, длительный прием ГКС	Летальность составляет от 13,8 до 85% [65, 68]
Вирус простого герпеса (HSV)	Пациенты с иммунодефицитом и ослабленным иммунитетом	Летальность достигает 80% [65]
Хантавирусы	Пребывание в эндемичных очагах, сезонность, наиболее часто болеют лица 30–39 лет, занятые в сельском хозяйстве	Летальность достигает 60% [65]

* WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [infographic]. Accessed September 26, 2020. Available at: <https://covid19.who.int>.

как правило, предполагают вирусную причину (H5N1, H1N1, SARS, MERS и др.) ВП, в отличие от альвеолярных инфильтратов, которые более характерны для бактериальных пневмоний [70]. Однако данные интерстициальные признаки неспецифичны и могут быть симптомами других бронхолегочных заболеваний [71], а также выявляться и у здоровых лиц [72]. Например, этот феномен часто

встречается у людей, страдающих ожирением, и физиологическое повышение плотности легочной ткани по типу «матового стекла» наблюдается в гравитационно-зависимых (задненижних) областях легких, вследствие увеличения их кровенаполнения из-за силы тяжести [73].

Вероятность наличия интерстициальных изменений при воздействии респираторных вирусов не исследова-

лась до начала рутинного применения методов КТ (2020), но войдя в скрининговый метод при COVID-19, КТ-паттерны повышения плотности легочной паренхимы стали в большинстве случаев трактоваться только как признаки вирусной пневмонии высокой или средней вероятности с последующим активным назначением противовирусной и патогенетической терапии [74].

Диагностическую ценность высокоразрешающих лучевых методов еще предстоит изучить, так как многие исследователи склоняются к мнению, что интерстициальные КТ-паттерны в большинстве случаев являются признаком респираторных вирусных заболеваний. При этом в ряде случаев такие интерстициальные КТ-паттерны не могут быть использованы для подтверждения пневмонии в классическом понимании клинико-лабораторного диагностического синдрома комплекса болезни [75]. При этом, чем чувствительнее метод рентгенологического исследования, тем более часто верифицируются изменения, зачастую без наличия клинической симптоматики. Данные случаи служат основанием для целенаправленного диагностического поиска причины таких изменений.

Количество лейкоцитов, концентрация С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови широко изучается у детей и взрослых с ВП для оценки степени выраженности воспалительного процесса. В целом, эти биомаркеры значительно повышены у лиц с бактериальной пневмонией по сравнению с пациентами с вирусной пневмонией [76].

Использование ПКТ в клинической практике для подтверждения бактериальной инфекции и применения противомикробного лечения являлось центром внимания многих исследований. Чувствительность исследования уровня ПКТ для дифференциации бактериальных и вирусных инфекций выше у ПКТ (92%) (95% ДИ, 86–95%), в сравнении с СРБ, где чувствительность 86% (95% ДИ, 65–95%); специфичность маркеров считается сопоставимой (73%) (95% ДИ, 42–91%) ПКТ и 70% (95% ДИ, 19–96%) СРБ [77]. В контексте пневмонии концентрации ПКТ, превышающие 0,5 мкг/л, характеризуют бактериальную инфекцию, в то время как низкие показатели данного биомаркера свидетельствуют о том, что бактериальная инфекция маловероятна. Однако точная роль ПКТ в диагностике и лечении пневмонии по-прежнему является предметом продолжающихся дискуссий и дебатов [78]. Последние научные данные свидетельствуют о том, что многие диагностические тесты, используемые у пациентов молодого и среднего возраста, не помогают диагностировать бактериальные инфекции у пожилых людей [79].

ЛЕЧЕНИЕ

Вопросы этиотропного лечения вирусных пневмоний в настоящее время активно разрабатываются применительно к выявляемым патогенам. В последнее время подчеркивается важность и необходимость добиваться проведения тщательной этиологической расшифровки каждого случая ВП современными методами лабораторной диагно-

стики: (ИФА), (ПЦР) (ИХТ), что обеспечит выбор оптимальной и, возможно, таргетной этиотропной терапии.

Однако в настоящее время доказано только применение этиотропного лечения вирусной пневмонии, вызванной вирусами гриппа, препаратами ингибиторами нейраминидазы: осельтамивир и занамивир.

Осельтамивир и занамивир были разработаны в 1990-х гг. и в настоящее время играют важную роль в раннем лечении инфекций гриппа А и В. Важно отметить, что раннее применение ингибиторов нейраминидазы резко снижает частоту развития вирусной пневмонии у пациентов, инфицированных вирусами гриппа [80].

Опыт применения противовирусных препаратов при внебольничной пневмонии, вызванной другими вирусами, имеет слабую доказательную базу, а имеющиеся знания в основном основаны на отчетах о случаях заболевания и некоторых исследованиях лечения пациентов с иммуносупрессией.

Разрабатываются новые противовирусные средства для респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, включая небольшие интерферирующие РНК [81]. В нескольких исследованиях пациентов с ослабленным иммунитетом была показана клиническая эффективность цидофовира при тяжелой аденовирусной пневмонии [82]. Интерферон и рибавирин с лопинавиром/ритонавиром использовались в исследованиях на животных и небольших клинических исследованиях с неубедительными результатами [83]. В лечении пневмонии, вызванной вирусом ветряной оспы, препаратом выбора остается ацикловир [84].

Для противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, которая имеет важное значение, было предложено множество лекарственных препаратов [85]. Препараты, которые прошли клинические исследования, включают макролиды, кортикостероиды, ингибиторы циклооксигеназы 2, ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, а также статины и высокие дозы витамина С. Однако до тех пор, пока не появятся дополнительные доказательства, эти лекарства не должны широко использоваться для лечения тяжелых респираторных вирусных инфекций, если нет других показаний, или для проведения клинического исследования [86].

На сегодняшний день полного консенсуса по вопросам антибиотикотерапии (АБТ) при вирусной пневмонии не существует. Некоторые эксперты рекомендуют всем пациентам с пневмонией лечение антибиотиками, поскольку считают, что исключить наличие бактериальной инфекции невозможно. Рандомизированные плацебо-контролируемые сравнительные исследования по применению АБТ при вирусной пневмонии вряд ли будут проведены из-за этических соображений [12].

Вполне понятно, что вирусная пневмония не должна реагировать на АБТ. В исследовании 153 детей, поступивших с внебольничной пневмонией, средняя продолжительность лихорадки составила 14 ч после начала лечения антибиотиками. Не было зарегистрировано различий между теми, у кого была диагностирована вирусная и бактериальная пневмония. Однако дети со смешанны-

ми вирусно-бактериальными инфекциями выздоравливали в течение более длительного периода [87].

В последнее время все чаще рекомендуются к назначению и находят свое применение при вирусных пневмониях антицитокиновые препараты, эффективность которых «ex juvantibus» доказывает фазовое течение вирусных пневмоний.

Применение глюкокортикостероидов (ГКС) для лечения вирусной внебольничной пневмонии является спорным. До настоящего времени у специалистов нет четкой позиции относительно применения глюкокортикостероидов (ГКС) в лечении пациентов с вирусной пневмонией, в т. ч. и пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Опыт ведения пациентов с другими вирусными пневмониями (на фоне гриппа, например) показывает, что введение глюкокортикостероидов может увеличивать смертность и потребность в ИВЛ, замедлять клиренс вирусных частиц, увеличивать риск вторичных инфекций [88]. Для лечения SARS в 26 исследованиях были получены неубедительные результаты, а в четырех исследованиях был доказан возможный неблагоприятный исход [89]. С другой стороны, уроки, полученные в процессе борьбы с SARS-CoV-2, показали потенциальную целесообразность применения противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, в первую очередь ГКС. Изначально применение ГКС основывалось на клиническом сходстве SARS и облитерирующего бронхолита, что позволило сделать вывод о важности их использования у определенных подгрупп пациентов [90]. Кроме того, ГКС служат основой терапии «цитокинового шторма» при аутовоспалительных / аутоиммунных болезнях [91].

Опубликовано немало сообщений об успешном лечении групп пациентов с SARS-CoV с применением разных режимов дозирования ГКС, обнародован ретроспективный анализ серии пациентов с SARS-CoV-2 и ОРДС, продемонстрировавший снижение смертности в случае применения ГКС. Результаты исследования RECOVERY показали снижение смертности у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, находящихся на ИВЛ, рандомизированных к применению дексаметазона [92].

Помимо побочных явлений, которые сопровождают длительную терапию ГКС (особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями), следует учитывать, что ГКС способны усиливать тромбогенную активность, увеличивать содержание и активировать факторы свертывания крови, что создает дополнительные риски для больных с вирусными пневмониями [93].

В настоящее время однозначно установлена эффективность ГКС препаратов лишь для лечения респираторно-синцитиальных вирусных инфекций [94].

М. Keller et al. в 2020 г. опубликовали результаты наблюдательного исследования, в рамках которого оценивалось влияние ГКС, назначенных в первые 48 часов, на потребность в ИВЛ и смертность у госпитализированных пациентов с COVID-19 [95]. В исследование было включено 1806 пациентов, 140 из которых были назначены ГКС. В общей когорте раннее назначение ГКС не ассоциировалось с увеличением частоты развития первичной

конечной точки (потребность в ИВЛ + госпитальная смертность). При анализе в подгруппах гетерогенность по частоте развития конечной точки была выявлена только для пациентов с разными значениями С-реактивного белка (СРБ). Так, для пациентов с высокими значениями СРБ (более 20 мг/дл) назначение ГКС приводило к существенному снижению смертности и потребности в ИВЛ. Напротив, у пациентов с низким значением СРБ (менее 10 мг/дл) смертность и потребность в ИВЛ были существенно выше. Результаты данного исследования позволяют четко отобрать пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, которые могут иметь преимущества от назначения доступных и относительно недорогих ГКС.

В настоящее время остается доказанным эффективное применение только коротких низко-средне-дозовых курсов ГКС ($\leq 0,5$ –1 мг/кг метилпреднизолона/сут или эквивалентная доза других препаратов не более 7 дней) [96].

У всех пациентов с вирусными пневмониями по результатам коагулограммы регистрируются признаки гиперкоагуляции от умеренной до выраженной. На основании этого препаратами патогенетической терапии являются антикоагулянты прямого действия: парентеральные (гепарин натрия, далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия) и пероральные (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан).

В качестве патогенетической и симптоматической терапии остаются методы респираторной поддержки: оксигенотерапия, высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), инвазивная ИВЛ. Следует отметить, что инвазивная ИВЛ поддержка при вирусных пневмониях имеет свои особенности: рекомендовано удлинение фазы вдоха, использование инспираторной паузы («плато») не менее 15% от длительности вдоха, применение режима периодического раздувания легких (Sigh), использование пронального положения до 12 часов в сутки и т. д. [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения современной лабораторной диагностики, во многих случаях возбудителей вирусных пневмоний не удается идентифицировать у заболевших людей [97]. В исследовании EPIC в 61% случаев диагностированных пневмоний – патоген не был обнаружен [13] (рис. 1). По результатам других исследований также не удалось в более 50% случаев установить возбудитель пневмонии, используя имеющиеся методики [98, 99, 100].

Сохраняется гипотеза, что за вирусной инфекцией следует вторичная бактериальная инфекция. Исследователи, которые пересмотрели данные пандемий гриппа 1918, 1957 и 1968 гг., предположили, что большинство смертей в эти периоды, вероятно, были вызваны вторичной бактериальной пневмонией [101]. Наиболее типичной комбинацией является *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Haemophilus influenzae* с различными респираторными вирусами. Несомненно, обнаружение нескольких патогенов будет отмечаться чаще по мере использования

более сложных диагностических тестов в рамках этиологических исследований пневмонии.

Предполагая, что вирусная инфекция предшествует бактериальной инфекции, мы не можем себе позволить недооценивать истинную частоту вирусно-бактериальной коинфекции, несмотря на трудности обнаружения более ранней вирусной инфекции. Обнаружение *Streptococcus pneumoniae* в носоглотке пациентов с пандемической инфекцией A(H1N1) 2009 г. определяло тяжелый исход заболевания [102].

Остается актуальным высказанное в 1950 г. предположение, что вирусные пневмонии лежат в основе большинства бактериальных пневмоний и применение АБТ после 1939 г. просто разоблачило и актуализировало вирусные пневмонии, что и явилось временем их признания [103].

Однозначно можно утверждать, что с 2020 г. в период пандемии новой коронавирусной инфекции на основе новых диагностических парадигм пневмонии была успешно пересмотрена в основном противозидемическая и диагностическая тактика и разработаны схемы патогенетической терапии COVID-19. Что касается этиотропной терапии, то, к сожалению, противовирусных препаратов со 100%-ной эффективностью в отношении коронавирусов, по-прежнему, нет.

Заклячая аналитический обзор реального состояния проблемы вирусных пневмоний, можно сформулировать некоторые ключевые положения:

■ в настоящее время, говоря о вирус-индуцированном респираторном поражении, нецелесообразно обсуждать введение новой терминологии (интерстициит, пневмонит, пульмонит и т.д.), поскольку патоморфологически в исходах заболевания аутопсийная картина соответствует пневмонии [46, 48];

■ необходимо сосредоточить усилия по выявлению и разработке клинико-лабораторных критериев вирусной пневмонии, отличных от классической бактериальной и/или грибковой;

■ развитие компьютерных технологий рентгенологической визуализации позволяет диагностировать мак-

симально ранние этапы вирусного поражения легочной ткани, зачастую до развития манифестной картины заболевания. Благодаря компьютерной томографии легких, диагноз пневмония может быть установлен раньше получения подтверждающих результатов ПЦР диагностики вирусов при начальной клинической картине заболевания, что позволяет максимально быстро назначить оптимальную лекарственную терапию. Важно помнить, что выявление КТ-изменений легочной ткани по типу «матового стекла» может встречаться и при другой патологии, что у пациентов с сомнительной клинической симптоматикой подразумевает необходимость выполнения дифференциально-диагностического алгоритма [72].

■ приоритет в лечении пневмоний, вызванных различными вирусами, состоит в раннем (1–8 сутки от начала заболевания) назначении регламентированной этиотропной противовирусной терапии без применения в этот период любых антибактериальных препаратов. При этом реальная клиническая практика показывает, что главным препятствием в выполнении данного положения является убежденность большинства ныне практикующих врачей, что любая пневмония подразумевает назначение антибактериальных средств. При этом современный специалист не только должен сделать выбор в пользу современной противовирусной терапии, но должен четко знать клинические и лабораторные критерии присоединения госпитальной бактериальной инфекции в лечебном отделении стационара (ЛПУ), что уже в обязательном порядке потребует назначения антибактериальной терапии.

■ необходимы дальнейшие исследования по изучению патогенеза вирусной пневмонии и совершенствованию методов диагностики и лечения, которые позволят отделить вирус как патоген от вируса как триггера пневмонии, поскольку полной победы над «поветренной» болезнью достичь не удалось, и это представляется одной из основных задач медицины XXI в. [104].



Поступила / Received 20.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2021

Принята в печать / Accepted 20.09.2021

Список литературы

1. Салунов В.В., Харитонов М.В. (ред.). *Практическая пульмонология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 416 с. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970442357.html>.
2. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. *Пульмонология*. 2015;25(2):133–142. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>.
3. Прокудин Ю.А. *Философская онтология*. СПб.: Страта; 2020. 198 с.
4. Молчанов Н.С. *Клиника и лечение острых пневмоний*. Л.: Медицина; 1971. 295 с.
5. Javed A., Sameera A.J. *Pneumonia of Viral Etiologies*. In *Contemporary Topics of Pneumonia*. IntechOpen; 2017. <http://doi.org/10.5772/intechopen.71608>.
6. Василенко В.Х. *Крупозное воспаление легких*. Киев: Госмедиздат УССР; 1947. 55 с.
7. Reimann H.A. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia: a disease entity probably caused by a filtrable virus. *JAMA*. 1938;111(26):2377–2384. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/283403>.
8. Харитонов М.А., Казанцев В.А., Куренкова И.Г., Богомолов А.Б., Николаев А.В., Иванов В.В. и др. Пневмония – эволюция взглядов и учений в трудах сотрудников научной школы академика Н.С. Молчанова. *Medline.ru*. 2018;19:894–916. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art64.html>.
9. Shoar S., Musher D.M. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*. 2020;12:11. <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00074-3>.
10. Харитонов М.А., Иванов В.В., Журкин М.А., Данцев В.В., Кицышин В.П., Садыков Р.Р. и др. Роль современных методик этиологической диагностики в изучении структуры возбудителей внебольничной пневмонии у военнослужащих. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2016;(2):61–65. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/61-65.pdf>.
11. Зайцев А.А., Синопальников А.И. «Трудная» пневмония. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):300–310. <https://doi.org/10.26444/00403660.2021.03.200734>.
12. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L.C., Murdoch D.R. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264–1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6).
13. Dandachi D., Rodríguez-Barradas M.C. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Invest Med*. 2018;66(6):957–965. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000712>.
14. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., Fakhran S., Balk R., Bramley A.M. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
15. Pagliano P., Sellitto C., Conti V., Ascione T., Esposito S. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. *Infection*. 2021;29:1–10. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01603-y>.
16. Hong H.L., Hong S.B., Ko G.B., Huh J.W., Sung H., Do K.H. et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired

- pneumonia. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095865>.
17. Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1103–1107. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817e695d>.
 18. Musher D.M., Jesudasan S., Barwatt J.W., Cohen D.N., Rodriguez-Barradas M.C. 2199. The Etiology of Community-Acquired Pneumonia with Attention to the Role of Normal Respiratory Flora. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019;6(2):S749. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.1879>.
 19. Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z., Harper S.A., Shaw M., Uyeki T.M. et al. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1708–1719. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1000449>.
 20. Карпова Л.С., Маринич И.Г., Столярова Т.П., Поповцева Н.М. Анализ эпидемии гриппа А(H1N1)/Калифорния/07/2009 в России в сезон 2009–2010 годов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010;52(3):23–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-epidemii-grippa-a-h1n1-kaliforniya-07-2009-v-rossii-v-sezon-2009-2010-godov/viewer>.
 21. Tucker S.N., Tingley D.W., Scallan C.D. Oral adenoviral-based vaccines: historical perspective and future opportunity. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(1):25–31. <https://doi.org/10.1586/14760584.7.1.25>.
 22. Салухов В.В., Харитонов М.А., Иванов В.В., Журкин М.А., Чумак Б.А., Николаев А.В. и др. Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2002;69(1):45–52. <https://doi.org/10.17816/bvrmma25966>.
 23. Esposito D.H., Gardner T.J., Schneider E., Stockman L.J., Tate J.E., Panozzo C.A. et al. Outbreak of pneumonia associated with emergent human adenovirus serotype 14–Southeast Alaska, 2008. *J Infect Dis*. 2010;202(2):214–222. <https://doi.org/10.1086/653498>.
 24. Даниленко Д.М., Соминина А.А., Комиссаров А.Б., Писарева М.М., Столяров К.А., Мусаева Т.Д. и др. Этиология тяжелой острой респираторной вирусной инфекции в эпидемические сезоны 2015–2020 гг. *Терапия*. 2021;4(7):7–17. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.7-17>.
 25. Walsh E.E., Peterson D.R., Falsey A.R. Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2489–2496. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.22.2489>.
 26. Wolf D.G., Greenberg D., Shemer-Avni Y., Givon-Lavi N., Bar-Ziv J., Dagan R. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr*. 2010;156(1):115–120. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.014>.
 27. Midulla F., Scagnolari C., Bonci E., Pierangeli A., Antonelli G., De Angelis D. et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010;95(1):35–41. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.153361>.
 28. Cilla G., Oñate E., Perez-Yarza E.G., Montes M., Vicente D., Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80(10):1843–1849. <https://doi.org/10.1002/jmv.21271>.
 29. Shorr A.F., Zilberberg M.D., Micek S.T., Kollef M.H. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2017;122:76–80. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.11.023>.
 30. Levy M.M., Baylor M.S., Bernard G.R., Fowler R., Franks T.J., Hayden F.G. et al. Clinical issues and research in respiratory failure from severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(5):518–526. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-621WS>.
 31. Dare R.K., Fry A.M., Chittaganpitch M., Sawanpanyalert P., Olsen S.J., Erdman D.D. Human coronavirus infections in rural Thailand: a comprehensive study using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assays. *J Infect Dis*. 2007;196(9):1321–1328. <https://doi.org/10.1086/521308>.
 32. Woo P.C., Lau S.K., Tsoi H.W., Huang Y., Poon R.W., Chu C.M. et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1898–1907. <https://doi.org/10.1086/497151>.
 33. Chong W.H., Saha B.K., Ananthakrishnan R., Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2021;49:1–15. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01602-z>.
 34. File T.M.Jr., Marrie T.J. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010;122(2):130–141. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.03.2130>.
 35. Sanchez-Duque J.A., Orozco-Hernandez J.P., Marin-Medina D.S., Arteaga-Livias K., Pecho-Silva S., Rodriguez-Morales A.J., Dhama K. Economy or health, constant dilemma in times of pandemic: The case of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pure Appl Microbiol*. 2020;14(1):717–720. <http://doi.org/10.22207/JPAM.14.SPL1.07>.
 36. She R.C., Polage C.R., Caram L.B., Taggart E.W., Hymas W.C., Woods C.W. Performance of diagnostic tests to detect respiratory viruses in older adults. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;67(3):246–250. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.020>.
 37. Jennings L.C., Anderson T.P., Beynon K.A., Chua A., Laing R.T., Werno A.M. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63(1):42–48. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.075077>.
 38. Lieberman D., Shimoni A., Shemer-Avni Y., Keren-Naas A., Shtainberg R., Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(4):811–816. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2717>.
 39. Лантева И.М. Особенности диагностики и лечения первичных вирусных, вторичных бактериальных и вирусно-бактериальных пневмоний при гриппе. *Реценз.* 2009;68(6):74–79.
 40. Lee K.H., Gordon A., Foxman B. The role of respiratory viruses in the etiology of bacterial pneumonia: An ecological perspective. *Evol Med Public Health*. 2016;2016(1):95–109. <https://doi.org/10.1093/emph/eow007>.
 41. Do Carmo Debur M., Raboni S.M., Flizikowski F.B., Chong D.C., Persicote A.P., Nogueira M.B. et al. Immunohistochemical assessment of respiratory viruses in necropsy samples from lethal non-pandemic seasonal respiratory infections. *J Clin Pathol*. 2010;63(10):930–934. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.077867>.
 42. 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. <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>.
 43. Nash G., Blennerhassett J.B., Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med*. 1967;276(7):368–374. <https://doi.org/10.1056/nejm196702162760702>.
 44. Katzenstein A.L. Diagnostic atlas of non-neoplastic lung disease: a practical guide for surgical pathologists. *Journal of Histotechnology*. 2016;39(4):170. <https://doi.org/10.1080/01478885.2016.1221889>.
 45. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Этиология, патогенез и патологическая анатомия диффузного альвеолярного повреждения. *Общая реаниматология*. 2005;1(5):13–16. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-5-13-16>.
 46. Зайратьянц О.В. (ред.) *Атлас «Патологическая анатомия COVID-19»*. М.: НИИОЗМ ДЗМ; 2020. 140 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%B4%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B0%D1%81%2023.06.2020%20-%202.pdf>.
 47. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):519–532. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>.
 48. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., da Silva L.F.F., Malheiros D.M.A.C., de Oliveira E.P., Theodoro-Filho J. et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77(2):186–197. <https://doi.org/10.1111/his.14160>.
 49. Hers J.F., Masurel N., Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza. *Lancet*. 1958;2(7057):1141–1143. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(58\)92404-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(58)92404-8).
 50. Taubenberger J.K., Morens D.M. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:499–522. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316>.
 51. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
 52. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Здоровье ребенка*. 2020;15(2):133–144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>.
 53. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Чучалин А.Г., Михалева Л.М., Келли Е.И., Рогов К. и др. Тяжелая форма гриппа А(H1N1) – патологическая анатомия легких. *Общая реаниматология*. 2010;6(3):23–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-23>.
 54. Shieh W.J., Blau D.M., Denison A.M., DeLeon-Carnes M., Adem P., Bhatnagar J. et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol*. 2010;177(1):166–175. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100115>.
 55. Van der Poll T., Opal S. M. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*. 2009;374(9700):1543–1556. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61114-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61114-4).
 56. Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Ларева Н.В., Филее А.П., Пархоменко Ю.В. и др. Организация медицинской помощи больным с тяжелыми пневмониями на фоне А(H1N1). *Общая реаниматология*. 2010;6(2):15–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-15>.
 57. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г. Группы риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: современные возможности профилактики. *Детские инфекции*. 2011;2(4):49–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16382032>.
 58. Калужских Т.И., Савиных Н.А., Савиных М.В., Утенкова Е.О. Особенности метанемовирусной и боксавирусной инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2020;19(3):12–14. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-12-14>.
 59. Hung I.F., Zhang A.J., To K.K., Chan J.F., Zhu S.H., Zhang R. et al. Unexpectedly Higher Morbidity and Mortality of Hospitalized Elderly Patients Associated with Rhinovirus Compared with Influenza Virus Respiratory Tract Infection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):259. <https://doi.org/10.3390/ijms18020259>.
 60. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol*. 2015;235(2):185–195. <https://doi.org/10.1002/path.4454>.
 61. Van der Hoek L., Pyrc K., Berkhout B. Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiol Rev*. 2006;30(5):760–773. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00032.x>.

62. Pyrc K., Berkhout B., van der Hoek L. Identification of new human coronavirus. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(2):245–253. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.2.245>.
63. Myint S.H. Human coronaviruses: a brief review. *Medical Virology.* 1994;4(3):35–46. <https://doi.org/10.1002/rmv.1980040108>.
64. Tatura A.L., Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(4):397–412. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1581171>.
65. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. *Пневмония. М.: МИА; 2006. 464 с.*
66. Park J.E., Jung S., Kim A., Park J.E. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018;18(1):574. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5484-8>.
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Severe respiratory illness associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)—worldwide, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(23):480–483. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760190/>.
68. Шахгильдян В.И. Клиническая характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции. *Медицинская кафедра.* 2003;1(1):51–59.
69. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. *Клинические рекомендации: внебольничная пневмония у взрослых. М.; 2019. 97 с.* Режим доступа: https://minzdrav.midal.ru/uploads/clin_recommend_RPDF.pdf.
70. Agarwal P.P., Cinti S., Kazerooni E.A. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A(H1N1) virus (S-OIV) infections. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(6):1488–1493. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3599>.
71. Котляров П.М. Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких. *Пульмонология.* 2017;27(4):472–477. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477>.
72. Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром «матового стекла» при оценке КТ-изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз. *Архив внутренней медицины.* 2018;8(3):165–175. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175>.
73. Verschakelen J.A., Wever W.De. *Medical Radiology. Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach Encyclopedia of Medical Radiology.* Berlin: Springer Berlin Heidelberg New York; 2007.
74. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 11).* М.; 2021. 224 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf.
75. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Васильева М.А. Лучевая диагностика вирусной пневмонии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016;97(3):149–156. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-3-149-156>.
76. Schuetz P., Albrich W., Christ-Crain M., Chastre J., Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(5):575–587. <https://doi.org/10.1586/eri.10.25>.
77. Simon L., Gauvin F., Amre D.K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):206–217. <https://doi.org/10.1086/421997>.
78. Gilbert D.N. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2325–2329. <https://doi.org/10.1128/JCM.00655-10>.
79. Gbinigie O.A., Onakpoya I.J., Richards G.C., Spencer E.A., Koshariis C., Bobrovitz N., Heneghan C.J. Biomarkers for diagnosing serious bacterial infections in older outpatients: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1205-0>.
80. Yu H., Liao Q., Yuan Y. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A(H1N1): opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ.* 2010;341:c4779. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4779>.
81. Empey K.M., Pebbles S., Koll J.K. Pharmacologic advances in the treatment and prevention of respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis.* 2010;50(9):1258–1267. <https://doi.org/10.1086/651603>.
82. Doan M.L., Mallory G.B., Kaplan S.L. Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:883–889. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.06.009>.
83. Mo Y., Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3340–3350. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw338>.
84. Frangites C.Y., Pneumatikos I. Varicella-zoster virus pneumonia in adults: report of 14 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2004;15(6):364–370. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2004.04.016>.
85. Beigel J.H., Nam H.H., Adams P.L., Krafft A., Ince W.L., El-Kamary S.S., Sims A.C. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isriv Antiviral Group conference. *Antiviral Res.* 2019;167:45–67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132446>.
86. Arabi Y.M., Fowler R., Hayden F.G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):315–328. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05943-5>.
87. Juvén T., Mertsola J., Waris M., Leinonen M., Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2004;163(3):140–144. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1397-2>.
88. Zumla A., Chan J.F.W., Azhar E.I. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327–347. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>.
89. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>.
90. Tsang K., Seto W.H. Severe acute respiratory syndrome: scientific and anecdotal evidence for drug treatment. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004;5(2):179–185. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15043392/>.
91. Carter S.J., Tattersall R.S., Ramanathan A.V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):5–17. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key006>.
92. Dexamethasone for COVID-19: preliminary findings. *Drug Ther Bull.* 2020;58(9):133. <http://doi.org/10.1136/dtb.2020.000045>.
93. Макарова Е.В., Тюркова Л.В., Любавина Н.А. Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиции международных и российских рекомендаций). *Медицинский альманах.* 2021;66(1):74–82. Режим доступа: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2021/be6-1-66-2021.pdf>.
94. Jartti T., Vanto T., Heikkinen T., Ruuskanen O. Systemic glucocorticoids in childhood expiratory wheezing: relation between age and viral etiology with efficacy. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(9):873–878. <https://doi.org/10.1097/00006454-200209000-00019>.
95. Keller M.J., Kitsis E.A., Arora S., Chen J.T., Agarwal S., Ross M.J. et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;15(8):489–493. <https://doi.org/10.12788/2FJhm.3497>.
96. Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Лахин Р.Е. и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии. *Медицинский совет.* 2021;12(1):162–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172>.
97. Murdoch D.R., Jennings L.C., Bhat N., Anderson T.P. Emerging advances in rapid diagnostics of respiratory infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(3):791–807. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.04.006>.
98. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67(1):71–79. <http://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>.
99. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Внебольничная пневмония. *Лечащий врач.* 2014;1(1):112–114. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436099>.
100. Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры. *Архив внутренней медицины.* 2015;3(3):63–74. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-3-63-74>.
101. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198(7):962–970. <https://doi.org/10.1086/591708>.
102. Palacios G., Hornig M., Cisterna D., Savji N., Bussetti A.V., Kapoor V. et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS ONE.* 2009;4(12):e8540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008540>.
103. Francis T. Virus pneumonia. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Sante Publique.* 1944;35(2):49–54. Available at: <http://www.jstor.org/stable/41979617>.
104. Крюков Е.В., Зайцев А.А., Чернецов В.А., Потехин Н.П., Чернов С.А. Современные возможности и ограничения адьювантной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский вестник МВД.* 2017;1(1):32–35. Режим доступа: <http://www.ormvd.ru/pubs/105/pdf>.

References

1. Salukhov V.V., Kharitonov M.V. (eds.) *Practical pulmonology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.) Available at: <http://www.studmedlib.ru/rubook/ISBN9785970442357.html>.
2. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21st century. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2015;25(2):133–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>.
3. Prokudin Yu.A. *Philosophical ontology.* St Petersburg: Strata; 2020. (In Russ.)
4. Molchanov N.S. *Clinic and treatment of acute pneumonia.* Leningrad: Meditsina; 1971. 295 p. (In Russ.)
5. Javed A., Sameera A.J. *Pneumonia of Viral Etiologies. In Contemporary Topics of Pneumonia.* IntechOpen; 2017. <http://doi.org/10.5772/intechopen.71608>.

6. Vasilenko V.H. *Crouping inflammation of the lungs*. Kiev: Gosmedizdat of the Ukrainian SSR; 1947. 55 p. (In Russ.)
7. Reimann H.A. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia: a disease entity probably caused by a filtrable virus. *JAMA*. 1938;111(26):2377–2384. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/283403>.
8. Kharitonov M.A., Kazantsev V.A., Kurenkova I.G., Bogomolov A.B., Nikolaev A.V., Ivanov V.V. et al. Pneumonia: evolution of views and doctrines in the research work of the colleagues and staff of the scientific school of academician N.S. Molchanov. *Medline.ru*. 2018;19:894–916. (In Russ.) Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art64.html>.
9. Shoar S., Musher D.M. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*. 2020;12:11. <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00074-3>.
10. Kharitonov M.A., Ivanov V.V., Zhurkin M.A., Dantsev V.V., Kitsyshin V.P., Sadykov R.R. et al. Role of modern methods of etiological diagnostics in study of structure of community acquired pneumonia causative agents in soldiers. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(2):61–65. (In Russ.) Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/61-65.pdf>.
11. Zaicev A.A., Sinopalnikov A.I. "Difficult" pneumonia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021;93(3):300–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200734>.
12. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L.C., Murdoch D.R. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264–1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6).
13. Dandachi D., Rodriguez-Barradas M.C. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018;66(6):957–965. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000712>.
14. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., Fakhran S., Balk R., Bramley A.M. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
15. Pagliano P., Sellitto C., Conti V., Ascione T., Esposito S. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. *Infection*. 2021;29:1–10. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01603-y>.
16. Hong H.L., Hong S.B., Ko G.B., Huh J.W., Sung H., Do K.H. et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095865>.
17. Jartti T., Jartti L., Peltola V., Waris M., Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1103–1107. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817e695d>.
18. Musher D.M., Jesudasan S., Barwatt J.W., Cohen D.N., Rodriguez-Barradas M.C. 2199. The Etiology of Community-Acquired Pneumonia with Attention to the Role of Normal Respiratory Flora. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019;6(2):S749. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.1879>.
19. Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z., Harper S.A., Shaw M., Uyeki T.M. et al. Writing Committee of the WHO Consultation on the Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1708–1719. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1000449>.
20. Karpova L.S., Marynich I.G., Stolyarova T.P., Popovtseva N.M. Analysis of the influenza A (H1N1) / California / 07/2009 epidemic in Russia in the 2009–2010. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010;52(3):23–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-epidemii-grippa-a-h1n1-kaliforniya-07-2009-v-rossii-v-sezon-2009-2010-godov/viewer>.
21. Tucker S.N., Tingley D.W., Scallan C.D. Oral adenoviral-based vaccines: historical perspective and future opportunity. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(1):25–31. <https://doi.org/10.1586/14760584.7.1.25>.
22. Saluhov V.V., Kharitonov M.A., Ivanov V.V., Zhurkin M.A., Chumak B.A., Nikolaev A.V., et al. Modern Aspects of Etiological Diagnostics, Clinical Picture and Treatment of Severe Community-Acquired Pneumonia in Soldiers. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(1):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma25966>.
23. Esposito D.H., Gardner T.J., Schneider E., Stockman A.J., Tate J.E., Panozzo C.A. et al. Outbreak of pneumonia associated with emergent human adenovirus serotype 14–Southeast Alaska, 2008. *J Infect Dis*. 2010;202(2):214–222. <https://doi.org/10.1086/653498>.
24. Danilenko D.M., Sominina A.A., Komissarov A.B., Pisareva M.M., Stolyarov K.A., Musaeva T.D. et al. Etiology of severe acute respiratory viral infection during the epidemic seasons 2015–2020. *Terapiya = Therapy*. 2021;4(7):1–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.7-17>.
25. Walsh E.E., Peterson D.R., Falsely A.R. Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2489–2496. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.22.2489>.
26. Wolf D.G., Greenberg D., Shemer-Avni Y., Givon-Lavi N., Bar-Ziv J., Dagan R. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr*. 2010;156(1):115–120. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.014>.
27. Midulla F., Scagnolari C., Bonci E., Pierangeli A., Antonelli G., De Angelis D. et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010;95(1):35–41. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.153361>.
28. Cilla G., Oñate E., Perez-Yarza E.G., Montes M., Vicente D., Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80(10):1843–1849. <https://doi.org/10.1002/jmv.21271>.
29. Shorr A.F., Zilberberg M.D., Micek S.T., Kollef M.H. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2017;122:76–80. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.11.023>.
30. Levy M.M., Baylor M.S., Bernard G.R., Fowler R., Franks T.J., Hayden F.G. et al. Clinical issues and research in respiratory failure from severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(5):518–526. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-621WS>.
31. Dare R.K., Fry A.M., Chittaganpitch M., Sawanpanyalert P., Olsen S.J., Erdman D.D. Human coronavirus infections in rural Thailand: a comprehensive study using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assays. *J Infect Dis*. 2007;196(9):1321–1328. <https://doi.org/10.1086/521308>.
32. Woo P.C., Lau S.K., Tsoi H.W., Huang Y., Poon R.W., Chu C.M. et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1898–1907. <https://doi.org/10.1086/497151>.
33. Chong W.H., Saha B.K., Ananthakrishnan R., Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2021;49:1–15. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01602-z>.
34. File T.M.Jr., Marrie T.J. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010;122(2):130–141. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.03.2130>.
35. Sanchez-Duque J.A., Orozco-Hernandez J.P., Marin-Medina D.S., Arteaga-Livias K., Pecho-Silva S., Rodriguez-Morales A.J., Dhama K. Economy or health, constant dilemma in times of pandemic: The case of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pure Appl Microbiol*. 2020;14(1):717–720. <http://doi.org/10.22207/JPAM.14.SPL1.07>.
36. She R.C., Polage C.R., Caram L.B., Taggart E.W., Hymas W.C., Woods C.W. Performance of diagnostic tests to detect respiratory viruses in older adults. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;67(3):246–250. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.020>.
37. Jennings L.C., Anderson T.P., Beynon K.A., Chua A., Laing R.T., Werno A.M. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63(1):42–48. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.075077>.
38. Lieberman D., Shimon A., Shemer-Avni Y., Keren-Naor A., Shtainberg R., Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(4):811–816. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2717>.
39. Lapteva I.M. Features of diagnosis and treatment of primary viral, secondary bacterial and viral-bacterial pneumonia in influenza. *Retsept = Recipe*. 2009;68(6):74–79. (In Russ.)
40. Lee K.H., Gordon A., Foxman B. The role of respiratory viruses in the etiology of bacterial pneumonia: An ecological perspective. *Evol Med Public Health*. 2016;2016(1):95–109. <https://doi.org/10.1093/emph/eow007>.
41. Do Carmo Debur M., Raboni S.M., Flizikowski F.B., Chong D.C., Persicote A.P., Nogueira M.B. et al. Immunohistochemical assessment of respiratory viruses in necropsy samples from lethal non-pandemic seasonal respiratory infections. *J Clin Pathol*. 2010;63(10):930–934. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.077867>.
42. Zabolzaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskiy 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. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>.
43. Nash G., Blennerhassett J.B., Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med*. 1967;276(7):368–374. <https://doi.org/10.1056/nejm196702162760702>.
44. Katzenstein A.L. Diagnostic atlas of non-neoplastic lung disease: a practical guide for surgical pathologists. *Journal of Histotechnology*. 2016;39(4):170. <https://doi.org/10.1080/01478885.2016.1221889>.
45. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Etiology, pathogenesis and pathological anatomy of diffuse alveolar lesion. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2005;(1):13–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-5-13-16>.
46. Zairatyants O.V. (ed.) *Atlas "Pathological anatomy of COVID-19"*. Moscow: Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; 2020. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B0%D1%81%20%20%20%20%202.pdf>.
47. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R., Pershina E.A., Mishnev O.D., Zairatyants O.V. et al. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2020;30(5):519–532. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>.
48. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., da Silva L.F.F., Malheiros D.M.A.C., de Oliveira E.P., Theodoro-Filho J. et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77(2):186–197. <https://doi.org/10.1111/his.14160>.
49. Hers J.F., Masurel N., Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza. *Lancet*. 1958;2(7057):1141–1143. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(58\)92404-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(58)92404-8).
50. Taubenberger J.K., Morens D.M. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:499–522. <https://doi.org/10.1146/annurev.path-mechdis.3.121806.154316>.

51. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
52. Abaturon A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorovye rebenka = Child's health.* 2020;15(2):133–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>.
53. Chernyaev A.L., Zairatyants O.V., Chuchalin A.G., Mikhaleva L.M., Kelli Ye.L., Rogov K.A. et al. Severe Influenza A (H1N1) is the Pathological Anatomy of the Lung. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2010;6(3):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-23>.
54. Shieh W.J., Blau D.M., Denison A.M., DeLeon-Carnes M., Adem P., Bhatnagar J. et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol.* 2010;177(1):166–175. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100115>.
55. Van der Poll T., Opal S.M. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet.* 2009;374(9700):1543–1556. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61114-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61114-4).
56. Shapovalov K.G., Belokrinitskaya T.Y., Liga V.F., Lareva N.V., Filev A.P., Parkhomenko Yu.V. et al. Organizing Medical Care to Patients with Severe Pneumonias in the Presence of A/H1N1 Influenza. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2010;6(2):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-15>.
57. Ovsyannikov D.Yu., Degtyareva E.A., Kuzmenko L.G. Groups of Risk for Severe Course of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Contemporary Opportunities of Prevention. *Detskiye infektsii = Children Infections.* 2011;2(4):49–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16382032>.
58. Kaluzhskikh T.I., Savinykh N.A., Savinykh M.V., Utenkova E.O. Features of metapneumovirus and bocavirus infections in children. *Detskiye infektsii = Children Infections.* 2020;19(3):12–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-12-14>.
59. Hung I.F., Zhang A.J., To K.K., Chan J.F., Zhu S.H., Zhang R. et al. Unexpectedly Higher Morbidity and Mortality of Hospitalized Elderly Patients Associated with Rhinovirus Compared with Influenza Virus Respiratory Tract Infection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):259. <https://doi.org/10.3390/ijms18020259>.
60. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol.* 2015;235(2):185–195. <https://doi.org/10.1002/path.4454>.
61. Van der Hoek L., Pyrc K., Berkhout B. Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiol Rev.* 2006;30(5):760–773. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00032.x>.
62. Pyrc K., Berkhout B., van der Hoek L. Identification of new human coronaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(2):245–253. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.2.245>.
63. Myint S.H. Human coronaviruses: a brief review. *Medical Virology.* 1994;4(3):35–46. <https://doi.org/10.1002/rmv.1980040108>.
64. Totura A.L., Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(4):397–412. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1581171>.
65. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Strachunsky L.S. *Pneumonia.* Moscow: MIA; 2006. 464 p. (In Russ.)
66. Park J.E., Jung S., Kim A., Park J.E. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018;18(1):574. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5484-8>.
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Severe respiratory illness associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)—worldwide, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(23):480–483. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760190/>.
68. Shakhgildyan V.I. Clinical characteristics, diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection. *Meditsinskaya kafedra = Medical Department.* 2003;1(1):51–59. (In Russ.)
69. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A. et al. *Clinical recommendations: community-acquired pneumonia in adults.* Moscow; 2019. 97 p. (In Russ.) Available at: https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend_P.pdf.
70. Agarwal P.P., Cinti S., Kazerooni E.A. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A(H1N1) virus (S-OIV) infections. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(6):1488–1493. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3599>.
71. Kotlyarov P.M. Multiphasic computed tomography post-processing for refining diagnosis of diffuse lung diseases. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2017;27(4):472–477. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477>.
72. Karanashkina M.A., Averyanov A.V., Lesnyak V.N. Ground glass opacities on CT of the chest in the practice of the clinician: pathogenesis, significance, differential diagnose. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(3):165–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175>.
73. Verschakelen J.A., Wever W.De. *Medical Radiology. Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach Encyclopedia of Medical Radiology.* Berlin: Springer Berlin Heidelberg New York; 2007.
74. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranova A.A., Baranova N.N. et al. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) (version 11). Moscow; 2021. 224 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf.
75. Speranskaia A.A., Novikova L.N., Baranova O.P., Vasilieva M.A. Radiology of viral pneumonia. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2016;97(3):149–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-3-149-156>.
76. Schuetz P., Albrich W., Christ-Crain M., Chastre J., Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(5):575–587. <https://doi.org/10.1586/eri.10.25>.
77. Simon L., Gauvin F., Amre D.K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):206–217. <https://doi.org/10.1086/421997>.
78. Gilbert D.N. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2325–2329. <https://doi.org/10.1128/JCM.00655-10>.
79. Gbinigie O.A., Onakpoya I.J., Richards G.C., Spencer E.A., Koshariar C., Bobrovitz N., Heneghan C.J. Biomarkers for diagnosing serious bacterial infections in older outpatients: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1205-0>.
80. Yu H., Liao Q., Yuan Y. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A(H1N1): opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ.* 2010;341:c4779. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4779>.
81. Empey K.M., Pebbles S., Koll J.K. Pharmacologic advances in the treatment and prevention of respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis.* 2010;50(9):1258–1267. <https://doi.org/10.1086/651603>.
82. Doan M.L., Mallory G.B., Kaplan S.L. Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:883–889. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.06.009>.
83. Mo Y., Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3340–3350. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw358>.
84. Frangites C.Y., Pneumatikos I. Varicella-zoster virus pneumonia in adults: report of 14 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2004;15(6):364–370. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2004.04.016>.
85. Beigel J.H., Nam H.H., Adams P.L., Kraft A., Ince W.L., El-Kamary S.S., Sims A.C. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isriv Antiviral Group conference. *Antiviral Res.* 2019;167:45–67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132446>.
86. Arabi Y.M., Fowler R., Hayden F.G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):315–328. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05943-5>.
87. Juvén T., Mertsola J., Waris M., Leinonen M., Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2004;163(3):140–144. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1397-2>.
88. Zumla A., Chan J.F.W., Azhar E.I. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327–347. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>.
89. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>.
90. Tsang K., Seto W.H. Severe acute respiratory syndrome: scientific and anecdotal evidence for drug treatment. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004;5(2):179–185. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15043392/>.
91. Carter S.J., Tattersall R.S., Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):5–17. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key006>.
92. Dexamethasone for COVID-19: preliminary findings. *Drug Ther Bull.* 2020;58(9):133. <http://doi.org/10.1136/dtb.2020.000045>.
93. Makarova E.V., Tyurikova L.V., Lyubavina N.A. The use of systemic corticosteroids in new coronavirus infection (from the standpoint of international and Russian recommendations). *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac.* 2021;66(1):74–82. (In Russ.) Available at: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2021/be6-1-66-2021.pdf>.
94. Jartti T., Vanto T., Heikkinen T., Ruuskanen O. Systemic glucocorticoids in childhood expiratory wheezing: relation between age and viral etiology with efficacy. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(9):873–878. <https://doi.org/10.1097/00006454-200209000-00019>.
95. Keller M.J., Kitis E.A., Arora S., Chen J.T., Agarwal S., Ross M.J. et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;15(8):489–493. <https://doi.org/10.12788/2Fjhm.3497>.
96. Salukhov V.V., Kryukov E.V., Chugunov A.A., Kharitonov M.A., Rudakov Y.V., Lakhin R.E. et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;12(1):162–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172>.
97. Murdoch D.R., Jennings L.C., Bhat N., Anderson T.P. Emerging advances in rapid diagnostics of respiratory infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(3):791–807. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.04.006>.

98. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–79. <http://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>.
99. Simanenkova V.I., Lutaenko E.A. Community-acquired pneumonia. *Lechaschi Vrach*. 2014;(11):112–114. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436099>.
100. Rachina S.A., Kozlov R.S., Dekhnich N.N. Antibacterial therapy of severe community-acquired pneumonia in adults: a review of recommendations and clinical examples. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;(3):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-3-63-74>.
101. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198(7):962–970. <https://doi.org/10.1086/591708>.
102. Palacios G., Hornig M., Cisterna D., Savji N., Bussetti A.V. et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS ONE*. 2009;4(12):e8540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008540>.
103. Francis T. Virus pneumonia. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Sante'e Publique*. 1944;35(2):49–54. Available at: <http://www.jstor.org/stable/41979617>.
104. Kryukov E.V., Zaitsev A.A., Chernetsov V.A., Potekhin N.P., Chernov S.A. Modern resources and limitations of adjunctive therapy of community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy vestnik MVD = MIA Medical Bulletin*. 2017;(1):32–35. (In Russ.) Available at: <http://www.ormvd.ru/pubs/105/pdf>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б., Минаков А.А.

Написание текста – Харитонов М.А., Салухов В.В., Минаков А.А., Рудаков Ю.В.

Сбор и обработка материала – Минаков А.А., Иванов В.В., Рудаков Ю.В., Харитонов М.А.

Редактирование – Салухов В.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Минаков А.А.

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Mikhail A. Kharitonov, Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Mikhail B. Patsenko, Alexey A. Minakov

Text development – Mikhail A. Kharitonov, Vladimir V. Salukhov, Alexey A. Minakov, Yuri V. Rudakov

Collection and processing of material – Alexey A. Minakov, Vladimir V. Ivanov, Yuri V. Rudakov, Mikhail A. Kharitonov

Editing – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuri V. Rudakov, Alexey B. Bogomolov, Alexey A. Minakov

Информация об авторах:

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; SPIN-код: 3900–3441; evgeniy.md@mail.ru

Паценко Михаил Борисович, к.м.н., главный терапевт Министерства обороны РФ, Главное военно-медицинское управление; 109012, Россия, Москва, ул. Знаменка, д. 19; <https://orcid.org/0000-0001-8391-1691>; SPIN-код: 5681-3603; patsenko_mb@mail.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; SPIN-код: 5864-3853; rudakov_yura@mail.ru

Богомолов Алексей Борисович, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6110-1097>; SPIN-код: 4175-2774; bg-ab@mail.ru

Иванов Владимир Владимирович, к.м.н., начальник пульмонологического отделения 1-й клиники (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-2310-4518>; SPIN-код: 1736-8285; sea-89@yandex.ru

Минаков Алексей Александрович, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; SPIN-код: 5344-7883; minakom@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; micjul11@yandex.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov, Corresponding Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; evgeniy.md@mail.ru

Mikhail B. Patsenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Main Military Medical Directorate; 19, Znamenka, Moscow, 109012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8391-1691>; patsenko_mb@mail.ru

Yuri V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Docent of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; rudakov_yura@mail.ru

Alexey B. Bogomolov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6110-1097>; bg-ab@mail.ru

Vladimir V. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2310-4518>; sea-89@yandex.ru

Aleksey A. Minakov, Adjunct of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru

Клинический случай применения ингаляционной сурфактант-терапии при тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии на 2-м этапе реабилитационного лечения

И.Ю. Стуликова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6599-9837>, stulikova@gmail.com

А.В. Цветкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2698-3514>, tv-aa@yandex.com

Е.С. Конева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9859-194X>

Т.В. Шаповаленко¹, <https://orcid.org/0000-0001-5728-8883>

¹ Группа компаний «МЕДСИ»; 143442, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1

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

Резюме

Разработка эффективного и безопасного препарата для лечения пациентов с COVID-19 на сегодняшний день является актуальной задачей мирового медицинского сообщества. Учитывая, что поражение легких остается преобладающим синдромом при COVID-19, а развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – наиболее частая причина перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и подключения к аппарату искусственной вентиляции легких, перспективным представляется изучение эффективности и безопасности сурфактант-терапии, успешно зарекомендовавшей себя на практике в лечении ОРДС взрослых и недоношенных детей. Несмотря на то что большинство исследований посвящено использованию этого метода у пациентов в острой стадии, мы представляем случай из собственной практики применения ингаляций Сурфактанта-БЛ у пациентки с COVID-19-ассоциированной пневмонией на 2-м этапе реабилитационного лечения. Клинические признаки дыхательной недостаточности (ЧДД 22 в минуту, Sa O₂ 86% на атмосферном воздухе, 95% на инсуффляции увлажненного кислорода 7 л/мин), большой процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (55% – КТ 3) при поступлении в отделение медицинской реабилитации, а также оценка по шкале NEWS2 6 баллов послужили основанием проведения пациентке ингаляций Сурфактанта-БЛ по показанию «профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома» в дозировке 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Положительная динамика клинических данных по окончании курса ингаляций (снижение ЧДД до 16 в минуту, повышение Sa O₂ до 90% на атмосферном воздухе и до 95% на инсуффляции увлажненного кислорода 5 л/мин, улучшение аускультативной картины), а также выполненное контрольное КТ ОГК, показавшее уменьшение поражения паренхимы легких до 45,2% (КТ 2), свидетельствовали об эффективности и безопасности применения данного метода в комплексной реабилитации пациента с COVID-19, являясь основанием для дальнейшего изучения этого вопроса.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коронавирусная пневмония, медицинская реабилитация, ингаляционная терапия, Сурфактант-БЛ

Для цитирования: Стуликова И.Ю., Цветкова А.В., Конева Е.С., Шаповаленко Т.В. Клинический случай применения ингаляционной сурфактант-терапии при тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии на 2-м этапе реабилитационного лечения. *Медицинский совет*. 2021;(16):78–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-78-84>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of nebulized surfactant therapy for severe COVID-19-associated pneumonia at the 2nd stage of rehabilitation treatment

Irina Yu. Stulikova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6599-9837>, stulikova@gmail.com

Alena V. Tsvetkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2698-3514>, tv-aa@yandex.com

Elizaveta S. Koneva², <https://orcid.org/0000-0002-9859-194X>

Tatyana V. Shapovalenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-5728-8883>

¹ "MEDSI" Group of Companies; 1, Bldg. 2, Otradnoye settlement, Krasnogorsk, Moscow region, 143442, Russia

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

Abstract

The development of an effective and safe drug for the treatment of patients with COVID-19 is currently an urgent task for the global medical community. Given that lung damage remains the predominant syndrome in COVID-19, and the develop-

ment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the most common reason for transfer to intensive care unit and connection to artificial lung ventilation, it seems promising to study the effectiveness and safety of surfactant therapy, successfully proven in practice in the treatment of adult and preterm infants ARDS. Despite the fact that most studies are devoted to the use of this method in patients in the acute stage, we present a case from our own practice of Surfactant-BL inhalation in a patient with COVID-19-associated pneumonia at the 2nd stage of rehabilitation treatment. Clinical signs of respiratory failure (RR 22 per minute, Sa O₂ 86% on atmospheric air, 95% on insufflation of humidified oxygen 7 L/min), high percentage of lung tissue damage according to thoracic CT (55% – CT3) on admission to the Medical Rehabilitation Unit, as well as a score of 6 on the NEWS2 scale served as a basis for the patient to receive Surfactant-BL inhalation for the indication «prevention of the development of acute respiratory distress syndrome» in a dosage of 75 mg twice a day for 5 days. Positive dynamics of clinical data at the end of the course of inhalations (decrease of RR to 16 per minute, increase of Sa O₂ to 90% on atmospheric air and to 95% on insufflation of humidified oxygen 5 L/min, improvement of auscultatory picture), as well as the control thoracic CT scan, which showed a decrease of lung parenchyma damage to 45.2% (CT-2), indicated the effectiveness and safety of this method in the complex rehabilitation of COVID-19 patient, being a basis for further investigation of this issue.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19 pneumonia, medical rehabilitation, inhalation therapy, Surfactant-BL

For citation: Stulikova I.Yu., Tsvetkova A.V., Koneva E.S., Shapovalenko T.V. Clinical case of nebulized surfactant therapy for severe COVID-19-associated pneumonia at the 2nd stage of rehabilitation treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-78-84>.

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

ВВЕДЕНИЕ

С момента провозглашения Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) зарегистрировано более 173 млн случаев подтвержденной инфекции и более 3,7 млн случаев смертей, связанных с ней. К настоящему моменту уже накоплено большое количество научных данных о патогенезе, патоморфологических изменениях и клинических особенностях новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [1, 2], что является основой для разработки новых или применения уже известных методов лечения [3, 4]. Тем не менее проблема поиска эффективных и безопасных препаратов для терапии пациентов COVID-19 остается актуальной. На сегодняшний день, по доступной обзору литературе, ни один из препаратов не получил одобрения с позиции доказательной медицины. Исходя из этого представляется возможным экстраполирование полученных ранее в клинических исследованиях данных для поиска возможных подходов к лечению COVID-19-ассоциированной пневмонии.

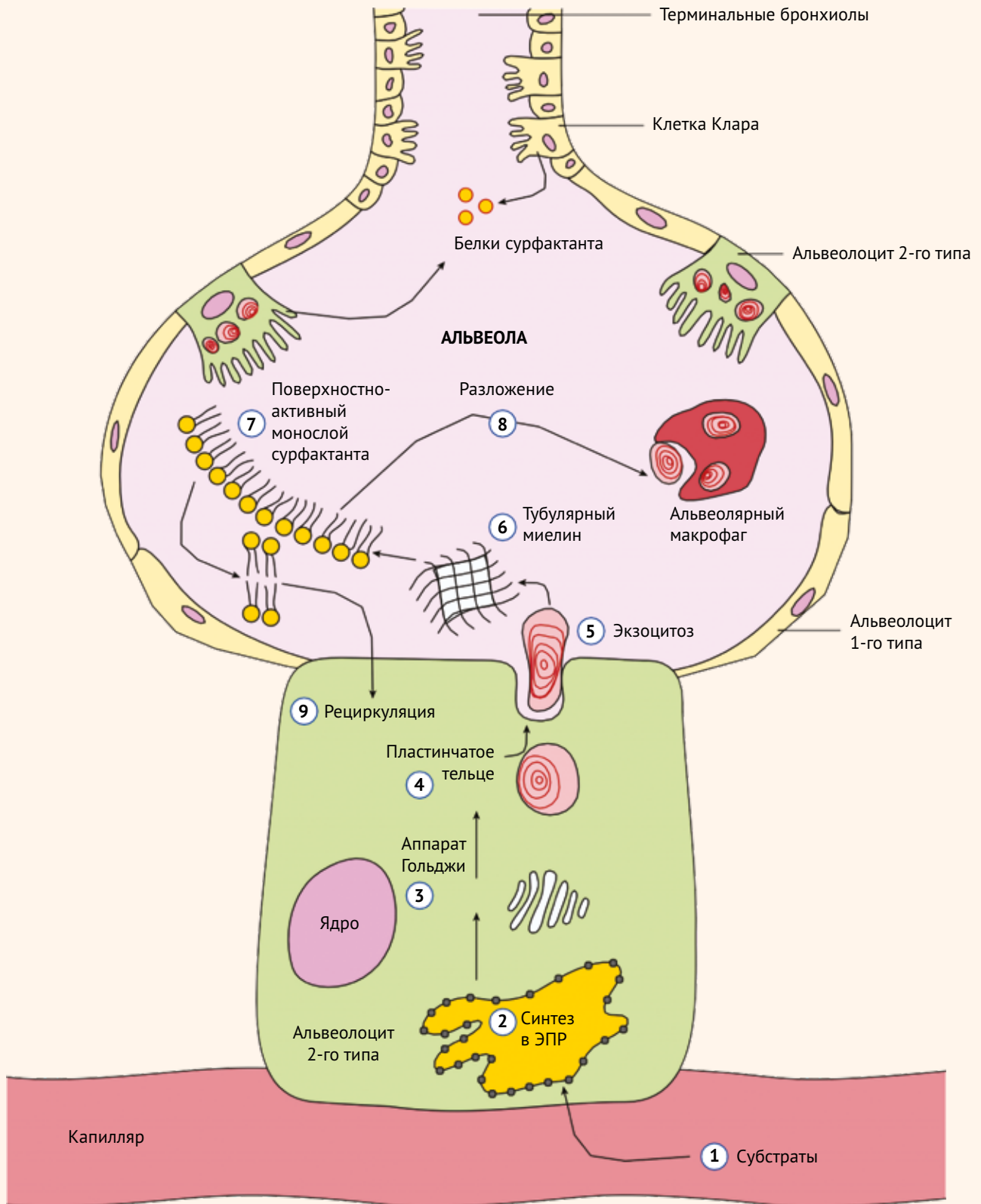
На сегодняшний день мировое научное сообщество указывает на полиорганный синдром поражения SARS-CoV-2 [1, 5], однако преобладающим синдромом остается интерстициальное поражение легких [6]. Тяжесть состояния пациента напрямую коррелирует с процентом повреждения легочной ткани, степенью дыхательной недостаточности, а развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19 является наиболее частой причиной госпитализации больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Для борьбы с данным жизнеугрожающим состоянием было предложено использовать сурфактант-терапию, которая успешно зарекомендовала себя на практике в России в лечении ОРДС у взрослых и недоношенных детей [7–9].

Патогенетическим основанием применения сурфактанта при новой коронавирусной инфекции будет являться непосредственное воздействие вируса SARS-CoV-2 на альвеолоциты 2-го типа, приводящее к их гибели и вследствие этого снижение синтеза легочного сурфактанта (ЛС) [10]. Проводимые ранее исследования выявили, что ЛС, помимо предупреждения микроателектазирования альвеол и вентилиционно-перфузионных нарушений, играет роль во врожденном и приобретенном иммунном ответе. Происходит это посредством сурфактант-ассоциированных белков SP-A и SP-D (Surfactant protein A, D) [11, 12]. В частности, ЛС соединяется с гемагглютинином и нейраминидазой вируса гриппа A/H₁N₁ и тем самым инактивирует его [13–15]. В дополнение сурфактант опсонизирует патогены и обеспечивает их фагоцитоз клетками иммунной системы, такими как макрофаги и моноциты [12, 16]. Были изучены и терапевтические эффекты экзогенного ЛС при тяжелых пневмониях, ассоциированных с вирусом гриппа A/H₁N₁.

Так, минорный фосфолипид ЛС блокирует прикрепление вируса гриппа А к клеткам эпителия бронхального дерева, препятствуя тем самым возникновению заболевания [17, 18] (рис. 1).

На сегодняшний день проводятся исследования по применению сурфактант-терапии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в острый период развития заболевания, по результатам которых отмечается значимый положительный эффект, подтверждающий обоснованность включения ингаляций сурфактанта в комплексное лечение больных с COVID-19. Так, в сравнительном ретроспективном анализе, проведенном в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, были оценены клинические, лабораторные данные и исходы 39 пациентов, находящихся в ОРИТ с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, тяжелого течения, осложнившегося ОРДС, находившихся на высокпоточной кислородотерапии. В результате проведенного исследования выявлено, что назначение ингаля-

● **Рисунок 1.** Жизненный цикл сурфактанта – синтез, секреция и рециркуляция
 ● **Figure 1.** Surfactant life cycle - synthesis, secretion and recirculation



Основная функция альвеолоцитов 2-го типа, которые покрывают около 7% поверхности альвеолярного эпителия, – производство сурфактанта с использованием субстратов (1). Сурфактант синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) (2) альвеолоцитов 2-го типа и транспортируется в аппарат Гольджи (3) для дальнейшей модификации. Большинство компонентов сурфактанта хранится в пластинчатых тельцах (4) до момента секреции в жидкую гипофазу на альвеолах путем экзоцитоза (5). Сурфактант образует решетчатую структуру, называемую тубулярным миелином (6), которая транспортируется на границу раздела «воздух – жидкость» с образованием поверхностно-активного монослоя сурфактанта (7). Фосфолипиды либо усваиваются и разлагаются макрофагами (8), либо рециркулируют и возвращаются к альвеолоцитам 2-го типа для повторного использования (9). Обратите внимание, что сурфактантный белок (SP)-A, SP-B и SP-D также синтезируется в клубных клетках терминальных бронхиол.

ционного сурфактанта приводит к уменьшению прогрессирования дыхательной недостаточности, снижению частоты переводов на искусственную вентиляцию легких, а также уменьшению случаев летального исхода [19]. Также эффективность методики была описана у пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией без развития ОРДС на момент начала проведения ингаляций сурфактанта. Пациенты находились на стационарном лечении в двух клинических центрах – ПМГМУ им. И.М. Сеченова и НМИЦ им. В.А. Алмазова. Подчеркивается эффективность терапии сурфактантом на основании анализа динамики сатурации крови кислородом через 24 ч после начала терапии, количества дней госпитализации, частоты перевода в ОРИТ и подключения к аппарату искусственной вентиляции легких, случаев летальности [20]. Мы отметили, что в данных исследованиях критерии отбора были схожи: пациенты пожилого возраста с подтвержденной двусторонней полисегментарной пневмонией, ассоциированной с коронавирусом SARS-CoV-2, 3 или 4-й степенью поражения легочной ткани по данным КТ ОГК и $Sa O_2$ менее 92% на атмосферном воздухе. Таким образом, имеющиеся патогенетические обоснования и проведенные исследования подтверждают эффективность ЛС и положительный результат применения препарата Сурфактант-БЛ в сопоставимых по характеристикам группах пациентов, что позволило нам использовать его для ингаляции пациентам с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Также нам представляется оправданным изучение эффективности ингаляционной терапии сурфактанта на 2-м этапе реабилитационного лечения, т. к. в этот период все еще сохраняется риск развития ОРДС. В большинстве случаев пациенты, поступающие в отделение медицинской реабилитации, имеют высокий процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК и нуждаются в кислородной поддержке. Это является основным ограничивающим фактором в восстановлении пациента и возвращении его к активной жизни.

На сегодняшний день ингаляционная сурфактант-терапия была проведена нескольким пациентам в нашем отделении восстановительного лечения после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В данной статье мы представляем наиболее наглядный случай из собственной клинической практики, показывающий эффективность и безопасность добавления ингаляций препаратом Сурфактант-БЛ к реабилитационной программе пациента с COVID-19-ассоциированной пневмонией на 2-м этапе реабилитации. Сурфактант-БЛ применялся по показанию «профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 75 лет, была госпитализирована в отделение медицинской реабилитации АО «ГК "МЕДСИ"» Клинической больницы №1 в Отрадном 11.03.2021. При поступлении больная предъявляла жалобы на затруднение дыхания, одышку, кашель при попытке сделать глубокий вдох, головную боль, головокружение, жидкий стул.

Со слов больной и по данным медицинской документации, известно, что заболела остро 9 февраля 2021 г. Заболевание дебютировало с повышения температуры до 39,8 °С, выраженной общей слабости, ощущения ломоты в теле, сухого кашля, затруднения дыхания, по поводу чего самостоятельно принимала парацетамол. 15 февраля пациентка была осмотрена врачом, диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (мазок ПЦР на SARS-CoV-2 из зева и носа – вирус не обнаружен). Назначенная терапия препаратами Коронавир, левофлоксацин, дексаметазон, Ксарелто не дала эффекта. 22.02.2021 на КТ органов грудной клетки была выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии, КТ 2. В этот же день пациентка была госпитализирована в инфекционный стационар по экстренным показаниям с диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19». Осложнения: внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония КТ 2. За время госпитализации с 22.02.2021 по 10.03.2021 были выполнены несколько КТ ОГК в динамике, на которых отмечалось характерное для вирусной пневмонии течение в виде нарастания объема ранее выявленных участков уплотнения по типу «матового стекла» с зонами консолидации на фоне симптома «булыжной мостовой», объем поражения легких составлял 75%. Также в анализах крови обращали на себя внимание: лимфопения до $0,4 \times 10^9$, повышение уровня С-реактивного белка до 45 г/л, ферритина – до 1250 нг/мл и Д-димера – до 3701 нг/мл. Проводилась антибактериальная терапия ванкомицином 0,5 г 4 раза в день, цефепим + сульбактам 1,0 в/в капельно 2 раза в день, левофлоксацин, а также эноксапарин 4000 МЕ 2 раза в сутки п/к, олокизумаб 64 мг однократно подкожно, преднизолон 20 мг утром, ацетилцистеин 1 табл. 2 раза в день, аскорбиновая кислота 500 мг внутривенно капельно, урсодезоксихолевая кислота 250 мг в/в капельно, омепразол 20 мг 2 раза в день. Также из анамнеза жизни было известно, что в течение длительного времени пациентка принимает в таблетированной форме Нолипрел форте 5/1,25 мг/сут, Конкор 2,5 мг/сут, Крестор 20 мг/сут по поводу гипертонической болезни и атеросклероза брахиоцефальных артерий, стеноза левой подключичной артерии до 90%.

При осмотре обращали на себя внимание: одышка в покое, ЧД 22 в мин, сатурация крови кислородом на атмосферном воздухе – 86%, при инсuffляции кислородом 7 л через носовую канюлю – 95%; при перкуссии легких отмечалось притупление звука в нижних отделах с двух сторон, в этих же отделах легких выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание, крепитирующие хрипы. АД 125/80 мм рт. ст. Также, согласно выписке, поражение легочной ткани по данным последнего КТ ОГК от 09.03.21 составляло 55%, что соответствовало тяжелой степени поражения легких (КТ 3).

С целью объективизации жалоб и динамики восстановления функционирования пациентки мы использовали валидные шкалы и опросники. На основании визуальной аналоговой шкалы пациентке было предложено дать субъективную оценку тяжести одышки. Результат при

поступлении составил 8,4. Также был заполнен протокол оценки тяжести состояния пациентки NEWS2 – 6 баллов, что соответствует высокому риску и предусматривает оценку состояния каждые 2 ч при отсутствии показаний к переводу в ОРИТ.

Проанализировав исходные данные лабораторных, инструментальных и клинических исследований, а также клиническую картину заболевания, врачебная комиссия решила включить в комплексную программу реабилитации данной больной ингаляционную терапию Сурфактантом-БЛ. Пациентке были подробно разъяснены медицинские показания, противопоказания, возможные побочные эффекты и последствия применения данного препарата и получено информированное письменное согласие на проведение данного лечения.

Ингаляционная сурфактант-терапия пациентке К. проводилась ежедневно, 2 раза в день начиная со 2-го дня госпитализации в течение 5 дней. Разовая доза препарата составляла 75 мг, распыление осуществлялось посредством компрессионного небулайзера «BOREAL-2000» в течение 6–8 мин. До проведения 1-й процедуры пациентке была подробно разъяснена методика проведения ингаляционной терапии, даны рекомендации по правильному ее выполнению.

Отдельного внимания заслуживает техника приготовления эмульсии, которую мы использовали в данной работе. Для приготовления препарата непосредственно перед применением во флакон добавлялись 2,5 мл теплого (37 °C) 0,9%-го раствора натрия хлорида. Суспензию осторожно перемешивали во флаконе, не встряхивая, затем дополнительно вводился 0,9%-й раствор натрия хлорида до общего объема 5 мл (15 мг в 1 мл). Получившуюся эмульсию набирали в шприц тонкой иглой, затем выливали обратно во флакон по стенке. Эту процедуру проводили несколько (4–5) раз до полного равномерного эмульгирования, избегая образования пены. Непосредственно перед началом процедуры проводилась визуальная оценка эмульсии, обращалось внимание на молочный цвет, а также отсутствие хлопьев и твердых частиц.

По окончании 5-дневного курса ингаляций Сурфактанта-БЛ наблюдался регресс жалоб: кашля при попытке сделать глубокий вдох, одышки в покое и при

физической нагрузке. Положительная динамика отмечалась и в клинической картине: снижение ЧДД до 16 в минуту, ЧСС до 68 уд/мин при АД 110/60 мм рт. ст., повышение сатурации крови кислородом до 90% на атмосферном воздухе, снижение потребности в кислородной поддержке – SaO_2 составляла 95% при уменьшении объема инсуффляции увлажненного кислорода до 5 л/мин. В аускультативной картине на фоне ослабленного везикулярного дыхания крепитирующие хрипы выслушивались только на высоте вдоха.

С целью инструментальной оценки динамики в отношении поражения легких пациентке была проведена контрольная КТ органов грудной клетки. По результатам данного исследования также была подтверждена положительная динамика, процент повреждения паренхимы легочной ткани составлял 45,2%, с типичными проявлениями вирусной пневмонии с многодолевыми фокусами по типу «матового стекла» и утолщением внутривисцеральных септ по типу crazy paving с консолидацией (рис. 2).

Также при субъективной оценке пациенткой выраженности одышки на основании визуальной аналоговой шкалы после 5 дней ингаляционной терапии сурфактантом зафиксировано снижение показателя до 6,1 по сравнению с первоначальным результатом при поступлении 8,4.

В отделении медицинской реабилитации пациентка находилась 28 дней. В течение всего времени ей проводилось комплексное восстановительное лечение, включавшее в себя занятия лечебной дыхательной и общеукрепляющей гимнастикой под контролем инструктора, дренажный массаж грудной клетки, физиотерапию на область грудной клетки (низкочастотную магнитотерапию и электрофорез калия йодида и хлорида кальция). В конце 1-й недели лечения на фоне положительной динамики был расширен двигательный режим пациентки, программа реабилитации была скорректирована, дополнена галотерапией и циклическими тренировками на велотренажере.

На момент выписки состояние пациентки было стабильное. Необходимости в кислородной поддержке не было, сатурация крови кислородом составляла 97% на атмосферном воздухе. Была проведена проба с 6-минутной ходьбой для оценки толерантности к физическим нагрузкам и уровню потребления кислорода;

● **Рисунок 2.** Снимки контрольной КТ ОГК после 5-дневного курса ингаляций Сурфактанта-БЛ

● **Figure 2.** Control thoracic CT images after a 5-day course of Surfactant-BL inhalation



пациентка прошла 280 м, что соответствует потреблению кислорода 10,1–14,0 мл/кг/мин. После пробы с ходьбой больная оценила данную нагрузку по одышке в 3 балла по шкале Борга, т.е. как умеренную. По протоколу NEWS2, который применяется и для оценки эффективности лечения, состояние пациентки было оценено в 0 баллов. Следовательно, отмечалась стойкая положительная динамика по клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам, были достигнуты критерии выписки из стационара. Пациентка была выписана с рекомендациями на амбулаторное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше изначальное предположение об эффективности и безопасности применения ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ у пациентов с тяжелой формой двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии,

ассоциированной с SARS-CoV-2, получило подтверждение на основании анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных конкретного больного. Аналогичные результаты мы наблюдали при проведении сурфактант-терапии у других пациентов. Схожая положительная динамика у группы пациентов, получивших Сурфактант-БЛ, может послужить предиктором более глобального изучения вопроса включения сурфактант-терапии в комплексную реабилитацию пациентов после перенесенного COVID-19. В ближайшее время нами планируется проведение рандомизированного контролируемого исследования, результаты которого могли бы с большей информативностью показать эффективность данного метода и необходимость его применения у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на этапе восстановления.

Поступила / Received 03.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Список литературы

- Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F., Hofman P., Kern I., Panizo A. et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020;477(3):359–372. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02886-6>.
- Polak S.B., Van Gool I.C., Cohen D., von der Thüsen J.H., van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2128–2138. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>.
- Li H., Liu S.M., Yu X.H., Tang S.L., Tang C.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>.
- Seyed Hosseini E., Riahi Kashani N., Nikzad H., Azadbakht J., Hassani Bafrani H., Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020;551:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.011>.
- Одилов А.А., Цимбалит Н.С., Волков А.В., Бабиченко И.И. Изменения органов, выявленные при посмертном исследовании пациентов с COVID-19. *Архив патологии.* 2020;82(6):63–69. <https://doi.org/10.17116/patol20208206163>.
- McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257–L265. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00238.2020>.
- Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть II). *Общая реаниматология.* 2014;10(5):69–86. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-69-86>.
- Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактантотерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология.* 2019;9(1):50–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>.
- Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. *Общая реаниматология.* 2007;3(1):66–77. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-1-66-77>.
- Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020;144:110020. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110020>.
- Crouch E., Wright J.R. Surfactant proteins a and d and pulmonary host defense. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:521–554. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.63.1.521>.
- Crouch E., Hartshorn K., Ofek I. Collectins and pulmonary innate immunity. *Immunol Rev.* 2000;173:52–65. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2000.917311.x>.
- Hartshorn K.L., White M.R., Voelker D.R., Coburn J., Zaner K., Crouch E.C. Mechanism of binding of surfactant protein D to influenza A viruses: importance of binding to haemagglutinin to antiviral activity. *Biochem J.* 2000;351 Pt. 2(Pt. 2):449–458. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11023831>.
- Hillaire M.L., Haagsman H.P., Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G.F., van Eijk M. Pulmonary surfactant protein D in first-line innate defence against influenza A virus infections. *J Innate Immun.* 2013;5(3):197–208. <https://doi.org/10.1159/000346374>.
- Hartshorn K.L., Sastry K.N., Chang D., White M.R., Crouch E.C. Enhanced anti-influenza activity of a surfactant protein D and serum conglutinin fusion protein. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;278(1):L90–8. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.1.L90>.
- Wright J.R. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev.* 1997;77(4):931–962. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.4.931>.
- Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y., Posey J., Hartshorn K., Woodland D., Voelker D.R. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(4):479–487. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0194OC>.
- Fukushi M., Tohru 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042419>.
- Аверьянов А.В., Клыпа Т.В., Балионис О.И., Бычинин М.В., Черняк А.В., Троицкий А.В., Трифонова Е.В. Ингаляционный сурфактант при высокоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. *Медицинский совет.* 2020;(17):75–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
- Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А., Швечкова М.В., Мерзоева З.М., Трущенко Н.В. и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.

References

- Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F., Hofman P., Kern I., Panizo A. et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020;477(3):359–372. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02886-6>.
- Polak S.B., Van Gool I.C., Cohen D., von der Thüsen J.H., van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2128–2138. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>.
- Li H., Liu S.M., Yu X.H., Tang S.L., Tang C.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>.
- Seyed Hosseini E., Riahi Kashani N., Nikzad H., Azadbakht J., Hassani Bafrani H., Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020;551:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.011>.

5. Odilov A.A., Tsimbalist N.S., Volkov A.V., Babichenko I.I. Organ changes found by postmortem examination in COVID-19 patients. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(6):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208206163>.
6. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(2):L257–L265. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00238.2020>.
7. Rozenberg O.A. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part II). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014;10(5): 69–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-69-86>.
8. Rosenberg O.A. Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care (a Literature Review). *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):50–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>.
9. Rosenberg O.A. Lung Surfactant and Its Use in Lung Diseases. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2007;3(1):66–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-1-66-77>.
10. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;144:110020. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110020>.
11. Crouch E., Wright J.R. Surfactant proteins a and d and pulmonary host defense. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:521–554. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.63.1.521>.
12. Crouch E., Hartshorn K., Ofek I. Collectins and pulmonary innate immunity. *Immunol Rev*. 2000;173:52–65. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2000.917311.x>.
13. Hartshorn K.L., White M.R., Voelker D.R., Coburn J., Zaner K., Crouch E.C. Mechanism of binding of surfactant protein D to influenza A viruses: importance of binding to haemagglutinin to antiviral activity. *Biochem J*. 2000;351 Pt. 2(Pt. 2):449–458. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11023831>.
14. Hillaire M.L., Haagsman H.P., Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G.F., van Eijk M. Pulmonary surfactant protein D in first-line innate defence against influenza A virus infections. *J Innate Immun*. 2013;5(3):197–208. <https://doi.org/10.1159/000346374>.
15. Hartshorn K.L., Sastry K.N., Chang D., White M.R., Crouch E.C. Enhanced anti-influenza activity of a surfactant protein D and serum conglutinin fusion protein. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278(1):L90–8. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.1.L90>.
16. Wright J.R. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev*. 1997;77(4):931–962. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.4.931>.
17. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y., Posey J., Hartshorn K., Woodland D., Voelker D.R. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(4):479–487. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0194OC>.
18. Fukushi M., Tohru 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042419>.
19. Averyanov A.V., Klypa T.V., Balonis 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. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;17(7):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
20. Bautin A.E., Aydeev S.N., Seyliev A.A., Shvechkova M.V., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V. et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(9):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.

Информация об авторах:

Стуликова Ирина Юрьевна, врач-терапевт, заведующая отделением восстановительного лечения Клинической больницы №1, Группа компаний «МЕДСИ»; 143442, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1; stulikova@gmail.com

Цветкова Алена Владиславовна, врач-физиотерапевт отделения медицинской реабилитации Клинической больницы №1, Группа компаний «МЕДСИ»; 143442, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1; ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; tv-aa@yandex.com

Конева Елизавета Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; главный специалист по медицинской реабилитации, Группа компаний «МЕДСИ»; 143442, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1; Scopus ID: 55676603900

Шаповаленко Татьяна Владимировна, д.м.н., медицинский директор, Группа компаний «МЕДСИ»; 143442, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1

Information about the authors:

Irina Yu. Stulikova, Therapist, Head of the Department of Rehabilitation of Clinical Hospital No. 1, "MEDSI" Group of Companies; 1, Bldg. 2, Otradnoye settlement, Krasnogorsk, Moscow region, 143442, Russia; stulikova@gmail.com

Alena V. Tsvetkova, Physiotherapist of the Department of Medical Rehabilitation of Clinical Hospital No. 1, "MEDSI" Group of Companies; 1, Bldg. 2, Otradnoye settlement, Krasnogorsk, Moscow region, 143442, Russia; Assistant of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; tv-aa@yandex.com

Elizaveta S. Koneva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Chief Medical Rehabilitation Specialist, "MEDSI" Group of Companies; 1, Bldg. 2, Otradnoye settlement, Krasnogorsk, Moscow region, 143442, Russia; Scopus ID: 55676603900

Tatyana V. Shapovalenko, Dr. Sci. (Med.), Medical Director, "MEDSI" Group of Companies; 1, Bldg. 2, Otradnoye settlement, Krasnogorsk, Moscow region, 143442, Russia

Эффективность применения комбинированного средства 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)

О.Н. Титова, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

Н.А. Кузубова, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Д.Б. Склярова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

А.Л. Александров, disovspbmgmu02@mail.ru

Н.В. Егорова, natae@mail.ru

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

Резюме

Введение. Перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) способствует усугублению респираторной симптоматики у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в т. ч. влияет на интенсивность и характер кашля. Гипертонический раствор (ГР) положительно влияет на реологические свойства мокроты и мукоцилиарный клиренс. Однако в доступной литературе отсутствуют исследования, посвященные использованию ГР у пациентов, перенесших COVID-19.

Цель. Оценить безопасность использования и влияние комбинированного средства 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия на интенсивность и продуктивный характер кашля у пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных ХОБЛ тяжелой степени, перенесших COVID-19, в период ремиссии. От получения отрицательного результата ПЦР на SARS-CoV-2 до этапа реабилитации проходило 2–3 нед. Длительность наблюдения пациентов составляла 10 дней. Больные были разделены на две группы: группа 1 (n = 25) – пациенты, получавшие комбинированное средство 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия в виде ингаляций через небулайзер в течение 5 дней дважды в сутки; группа 2 (n = 25) – пациенты, не получавшие данное средство. Проведены оценка выраженности кашля (шкала тяжести кашля; шкала одышки, кашля и мокроты), клинический и биохимический анализы крови, электрокардиограмма, спирометрия.

Результаты. У пациентов, получавших комбинированное средство 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия, выявлено достоверное уменьшение выраженности кашля, количества мокроты. Определена тенденция к уменьшению одышки и улучшению качества жизни. Серьезных нежелательных явлений выявлено не было.

Выводы. Применение 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия у пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, приводит к уменьшению интенсивности кашля и улучшению отхождения мокроты, что способствует уменьшению выраженности одышки и улучшению качества жизни. Использование средства безопасно и не приводит к клинически значимым нежелательным явлениям.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), новая коронавирусная инфекция, COVID-19, гипертонический раствор, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б., Александров А.Л., Егорова Н.В. Эффективность применения комбинированного средства 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Медицинский совет.* 2021;(16):85–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-85-91>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas in patients with chronic obstructive pulmonary disease who have suffered a new coronavirus infection

Olga N. Titova, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

Natalia A. Kuzubova, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Daria B. Sklyarova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

Albert L. Aleksandrov, disovspbmgmu02@mail.ru

Natalia V. Egorova, natae@mail.ru

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

Abstract

Introduction. New coronavirus infection (COVID-19) contributes to the aggravation of respiratory symptoms in patients with COPD, including affecting the intensity and nature of cough. Hypertonic solution (HS) has a positive effect on the rheological properties of sputum and mucociliary clearance. However, there are no studies in the available literature on the use of HS in patients who have undergone COVID-19.

Goal. To evaluate the effect of the combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas on the intensity and productive nature of cough in patients with COPD who have undergone a new coronavirus infection and the safety of its use in this cohort of patients.

Materials and methods. 50 patients with severe COPD in remission who suffered a new coronavirus infection were examined. The rehabilitation stage of treatment was carried out in the conditions of the pulmonology department. From the moment of receiving the last negative PCR result for SARS-CoV-2 to admission to the hospital for rehabilitation, it took from 2 to 3 weeks. The duration of follow-up of patients was 10 days. The patients were divided into two groups: group 1 (n = 25) – patients who received combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas 7% by inhalation through a nebulizer; group 2 (n = 25) – patients who did not receive combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas. The severity of cough was assessed (cough severity scale; shortness of breath, cough and sputum scale), clinical and biochemical blood tests, ECG, spirometry.

Results. In patients treated with combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas, a significant decrease in the severity of cough, the amount of sputum was revealed. The tendency to reduce shortness of breath and improve the quality of life is determined. No serious adverse events were detected when using the drug.

Conclusions. The use of the combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas in patients with COPD who have suffered a new coronavirus infection at the rehabilitation stage leads to a decrease in the intensity of cough and improved sputum discharge, which helps to reduce the severity of shortness of breath and improve the quality of life. The use of the drug is safe and does not lead to clinically significant adverse events.

Keywords: COPD, new coronavirus infection, COVID-19, hypertonic solution, hyaluronic acid

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Aleksandrov A.L., Egorova N.V. The effectiveness of combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas in patients with chronic obstructive pulmonary disease who have suffered a new coronavirus infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-85-91>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением легочной функции и являющееся одной из ведущих причин смертности и заболеваемости во всем мире [1]. Поскольку повреждение дыхательных путей при ХОБЛ обычно сочетается с затруднением эвакуации мокроты, увеличивается вероятность присоединения вторичной инфекции, в т. ч. с высокой лекарственной резистентностью [2]. Кроме того, пациенты с ХОБЛ склонны к вирусным заболеваниям [3, 4]. Современные данные показывают, что у больных ХОБЛ повышена легочная экспрессия ACE2, рецептора SARS-CoV-2, обеспечивающего механизм, с помощью которого эти пациенты могут быть более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции COVID-19 [5]. Пациенты с ХОБЛ также демонстрируют признаки дисфункции клеток эндотелия и коагулопатии, которые могут предрасполагать к ухудшению течения и прогноза COVID-19 [6–8]. В настоящее время до конца неизвестно, способствуют ли ингаляционные глюкокортикостероиды, используемые пациентами с ХОБЛ, улучшению прогноза COVID-19 или связаны ли они с худшими клиническими исходами [9]. Хотя имеющиеся данные когортных исследований не свидетельствуют о том, что пациенты с ХОБЛ более подвержены заражению SARS-CoV-2, клинические исходы, включая необходимость искусственной вентиляции легких и смертность, по-видимому, хуже у больных ХОБЛ [10, 11]. Кроме того, перенесенный COVID-19 усугубляет имеющуюся респираторную симптоматику у пациентов с ХОБЛ.

Так, Y. He et al. показали, что кашель, отхаркивание, одышка и усталость чаще встречались у пациентов с ХОБЛ, чем без нее [12].

Хроническая инфекция дыхательных путей, прогрессирующая бронхиальная обструкция, персистирующее нейтрофильное воспаление способствуют развитию нарушений мукоцилиарного клиренса (МК) [13, 14]. Эффективность МК в значительной степени зависит от адекватной гидратации слизи. Эпителиальные клетки дыхательных путей способны поглощать и выделять ионы путем их активного транспорта, движение воды регулируется трансэпителиальными осмотическими градиентами [15]. Нарушение баланса между секрецией и всасыванием приводит к гиперконцентрации слизи. Гиперосмотические растворы способствуют гидратации слизи и улучшению МК [16, 17].

Первые публикации об улучшении МК на фоне использования гипертонического раствора (ГР) появились около 25 лет назад [18]. В дальнейшем было показано, что ГР положительно влияет на реологические свойства мокроты, способствуя ее отхождению [19]. Улучшение МК вследствие использования ГР может быть обусловлено уменьшением вязкости слизи [20], стимулированием кашля [21], увеличением гидратации поверхностей эпителиальных клеток [22] или ингибированием эпителиальных натриевых каналов [23].

В настоящее время 7%-й ГР рекомендован в качестве муколитической терапии для пациентов с муковисцидозом [24]. Кроме того, в литературе широко освещено использование ГР у пациентов с ХОБЛ как в период обо-

стрения заболевания, так и в период ремиссии. Было продемонстрировано увеличение объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) на фоне проведения ингаляций ГР у пациентов с обострением ХОБЛ ($n = 83$) [25]. Кроме того, показано, что ежедневное длительное (в течение 8 нед.) использование ингаляционного ГР вызывает значительное повышение проходимости бронхов, а также прогрессирующее уменьшение остаточного объема [26].

Однако использование 7%-го ГР может приводить к ряду нежелательных явлений (кашель, бронхоспазм, неприятный вкус), обусловленных раздражающим действием соли [27]. Введение в состав ГР гиалуроновой кислоты (ГК) – гликозамингликана, отвечающего за водный гомеостаз во внеклеточном матриксе, позволило значительно снизить частоту побочных эффектов ГР [28]. В различных *in vitro* и *in vivo* исследованиях были описаны позитивные эффекты ГК, обусловленные ее гидрофильностью и заключающиеся в увеличении гидратации мокроты, улучшении ее транспорта и уменьшении раздражения дыхательных путей [29, 30]. Было показано, что ГК защищает эпителий дыхательных путей от повреждений, вызванных бактериальными инфекциями, не только увлажняя его поверхность, но и способствуя активному заживлению раневых участков поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей [29].

При обострениях ХОБЛ наблюдается обратная значимая корреляция между уровнями гиалуронидазы и ОФВ1, что указывает на то, что увеличение деградации ГК может быть связано со степенью обструкции [31].

Е. Papakonstantinou et al. количественно определили содержание ГК, синтетазы ГК и гиалуронидазы в бронхоальвеолярном лаваже у больных ХОБЛ в состоянии ремиссии ($n = 53$) и во время обострения ($n = 44$) и сравнили эти уровни с таковыми у здоровых субъектов. Уровни ГК, синтетазы ГК и гиалуронидазы были значительно выше у пациентов с ХОБЛ как в стабильной фазе, так и во время обострений, по сравнению с группой контроля, что приводило к увеличению количества низкомолекулярных фрагментов ГК [32]. В другом исследовании было продемонстрировано, что концентрации гиалуронидазы-1 в сыворотке крови больных ХОБЛ повышались во время умеренных и тяжелых обострений, но снижались через 4 нед. после острой фазы [31]. Экспериментальные исследования показали, что низкомолекулярные фрагменты ГК стимулируют выработку металлоэластазы альвеолярными макрофагами [32]. Высокомолекулярные фрагменты обладают обратным эффектом. Лабораторные исследования показывают, что ГК связывается с эластичными волокнами, защищая их от эластолиза, возможно, путем образования электростатических или водородных связей между ними [33, 34]. Самоагрегирующаяся природа ГК также предполагает, что как экзогенная, так и нативная ГК могут объединяться с образованием крупных молекулярных комплексов.

Таким образом, и экспериментальные, и клинические исследования продемонстрировали защитный эффект ГК, замедляющий процесс ремоделирования дыхательных путей при ХОБЛ, обусловленный присоединением к эла-

стичным волокнам и защитой их от химического гидролиза эластана панкреатической и нейтрофильной эластазы без химического ингибирования эластаз [35].

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют исследования, посвященные использованию ГР у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Цель исследования: 1) оценить влияние средства Ингасалин® на интенсивность кашля и его продуктивный характер у пациентов с ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19); 2) определить безопасность использования средства Ингасалин® у пациентов с ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 50 больных ХОБЛ тяжелой степени (ОФВ1 $\leq 50\%$ от должного, ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) $< 0,70$) бронхитического фенотипа, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в период ремиссии ($66,06 \pm 9,97$ лет). Лечение COVID-19 у больных проводилось стационарно и соответствовало стандарту действующих на тот момент временных методических рекомендаций лечения COVID-19 (противовирусные препараты, глюкокортикостероиды, антикоагулянты) [36]. Все обследованные пациенты проходили лечение в условиях инфекционного отделения, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, и проведения инвазивной вентиляции легких не требовалось. Все пациенты получали базовую терапию в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ (длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) + длительно действующие холинолитики (ДДХЛ) + ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС)) [37].

На фоне новой коронавирусной инфекции усилился кашель с мокротой, сохранявшийся после выписки из стационара.

Реабилитационный этап лечения проводили в условиях пульмонологического отделения Введенской больницы Санкт-Петербурга. В среднем с момента получения последнего отрицательного результата ПЦР на SARS-CoV-2 до поступления в стационар для реабилитации проходило от 2 до 3 нед. Длительность наблюдения пациентов составляла 10 дней.

Критериями исключения являлись: клинически значимая патология сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в течение 6 мес. до включения, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность III–IV ст.); диагностированные ранее внебронхолегочные причины кашля (аллергический ринит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, патология верхних дыхательных путей).

Реабилитационные мероприятия после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) включали проведение лечебной физкультуры, физиотерапевтического лечения, массажа.

Больные были разделены на 2 группы: группа 1 – 25 пациентов, получавших комбинированное средство 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия в виде ингаляций через небулайзер 2 раза в день в течение 5 дней дважды в сутки; группа 2 – 25 пациентов, которые не получали указанное средство.

Обследование включало в себя анализ жалоб и анамнеза, заполнение опросников выраженности кашля (шкала тяжести кашля; шкала одышки, кашля и мокроты (BCSS)), выраженности одышки mMRC (Modified Medical Research Council). Оценка отхождения мокроты проводилась по градации, использованной в шкале BCSS (от 0 до 4 баллов). Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью CAT-теста (COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) Assessment Test). Оценивались основные показатели жизнедеятельности (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), периферическая капиллярная оксигенация (SpO_2)), клинический и биохимический анализы крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза, билирубин, креатинин), спирометрия и электрокардиограмма (ЭКГ). Спирометрия проводилась на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких MasterScreen фирмы Erich Jaeger GmbH. Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и Н.А. Зильбером.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows 7.0. Предварительно оценивалось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибок было проведено с помощью описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые группы существенно не различались по возрасту, полу и стажу курения (табл. 1). В группе 1 было 60% мужчин (15) и 40% женщин (10); в группе 2 –

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов исследуемых групп
● **Table 1.** Characteristics of patients in the study groups

Параметр	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 25)
Возраст, лет	65,32 ± 11,88	66,8 ± 8,06
Стаж курения, пачко-лет	40,2 ± 13,06	43,64 ± 12,14
% поражения ткани легких по КТ	53,52 ± 11,35	49,0 ± 13,78

68% мужчин (17) и 32% женщин (8). Объем поражения легких вследствие новой коронавирусной инфекции в группах статистически не различался (табл. 1).

У большинства пациентов имела место сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь), не являющаяся клинически значимой на момент обследования. В группе 1 гипертоническая болезнь была у 17 пациентов (68%), в группе 2 – у 20 (79%).

Исходно пациенты 1-й и 2-й групп существенно не различались по параметрам вентиляционной функции легких, прежде всего по ОФВ1 и ФЖЕЛ, и сатурации крови кислородом.

Все пациенты предъявляли жалобы на одышку, возникающую при физической нагрузке, и продуктивный кашель. Полученные баллы CAT-теста (25,12 ± 3,68 в группе 1 и 26,8 ± 4,45 в группе 2) соответствовали сильному влиянию ХОБЛ на качество жизни после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Достоверно значимых изменений показателей функции внешнего дыхания и сатурации крови кислородом через 10 дней после исходной оценки получено не было (табл. 2).

Однако у пациентов, получавших Ингасалин®, отмечалось достоверное уменьшение выраженности кашля на 68% (исходно – 6,48 ± 1,69, через 10 дней – 2,08 ± 0,79) (рис. 1) и количества мокроты на 79% (исходно – 2,92 ± 0,54, через 10 дней – 0,6 ± 0,63) (рис. 2).

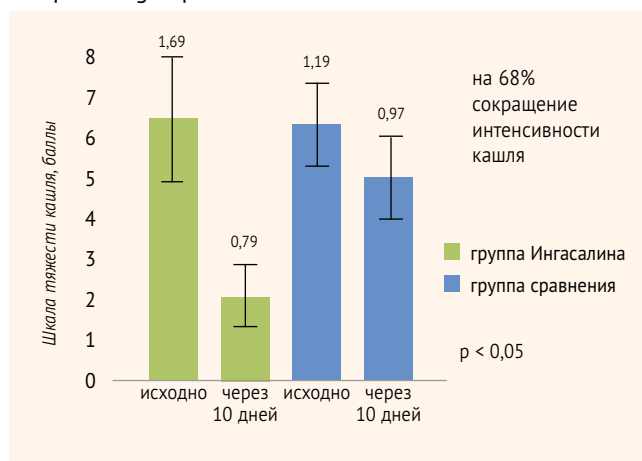
Кроме того, была выявлена тенденция к сокращению одышки и улучшению качества жизни (уменьшение баллов при оценке CAT-теста). Пациенты группы 2 продемонстрировали лишь тенденцию к уменьшению кашля и одышки, улучшению отхождения мокроты (рис. 3).

Клинически значимых изменений в лабораторных показателях (клинический анализ крови, биохимический анализ крови) и ЭКГ за период наблюдения получено не было.

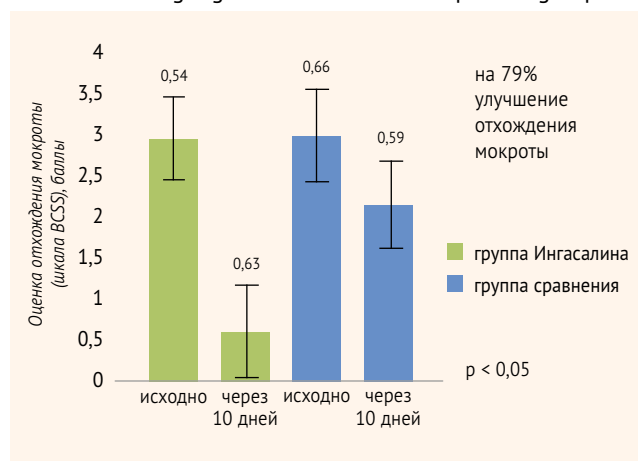
● **Таблица 2.** Показатели вентиляционной функции легких до и после лечения
● **Table 2.** Indicators of pulmonary ventilation before and after treatment

Параметр	Исходно		Через 10 дней	
	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 25)	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 25)
ФЖЕЛ	62,3 ± 13,1	60,6 ± 11,82	64,08 ± 13,73	62,91 ± 11,53
ОФВ1	37,34 ± 6,27	39,91 ± 6,08	39,16 ± 6,26	40,37 ± 6,13
ОФВ1/ФЖЕЛ	52,56 ± 9,21	53,08 ± 8,51	52,89 ± 9,3	54,28 ± 8,53
SpO_2 , %	93,02 ± 1,26	93,88 ± 1,47	95,08 ± 1,16	94,92 ± 1,26

● **Рисунок 1.** Динамика выраженности кашля у больных ХОБЛ на фоне применения средства Ингасалин® и в группе сравнения
 ● **Figure 1.** Dynamics of cough severity in patients with COPD against the background of Ingasalin® treatment and in the comparison group

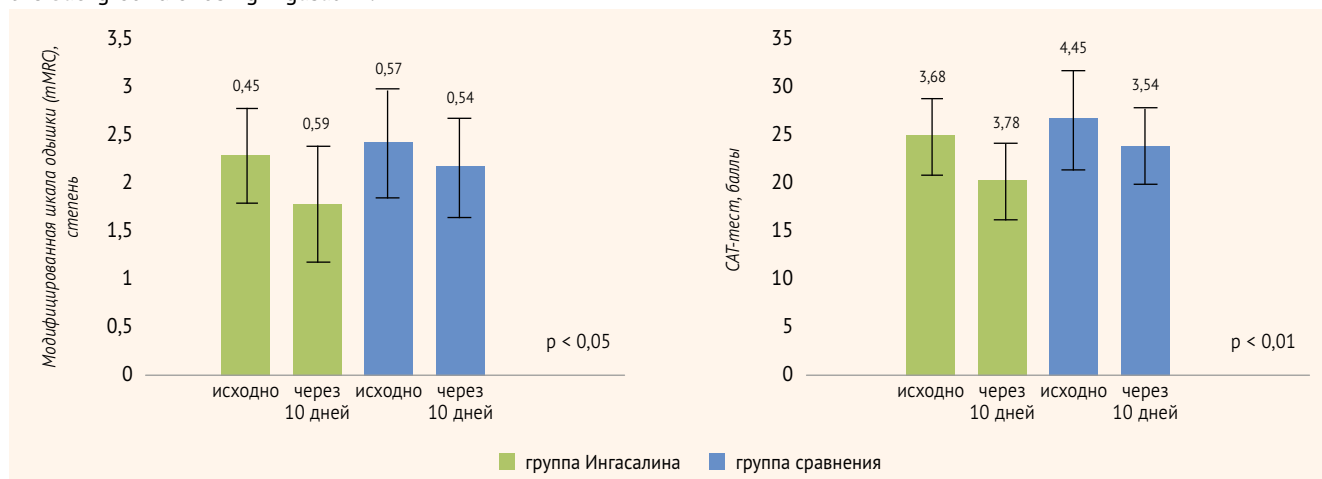


● **Рисунок 2.** Динамика количества мокроты у больных ХОБЛ на фоне применения средства Ингасалин® и в группе сравнения
 ● **Figure 2.** Dynamics of sputum production in patients with COPD after using Ingasalin® and in the comparison group



● **Рисунок 3.** Динамика клинических параметров (mMRC и CAT-тест) у больных ХОБЛ на фоне применения средства Ингасалин® и в группе сравнения

● **Figure 3.** Dynamics of clinical parameters (mMRC and CAT test) in patients with chronic obstructive pulmonary disease against the background of using Ingasalin®.



● **Таблица 3.** Частота нежелательных явлений среди пациентов, получавших Ингасалин®

● **Table 3.** Frequency of adverse events among patients treated with Ingasalin®

Нежелательное явление	Число пациентов, n (%)
Першение в горле после каждой ингаляции	1 (4%)
Приступообразный сухой кашель	1 (4%)
Тошнота	1 (4%)

При оценке безопасности средства Ингасалин® серьезных нежелательных явлений выявлено не было. За период наблюдения у трех пациентов (12%), получавших Ингасалин®, были отмечены следующие нежелательные явления: першение в горле после каждой ингаляции, продолжающееся до 5 мин, появление приступообразного сухого кашля после первой ингаляции (остальные 8 уже не вызывали респираторных жалоб), тошнота после первой ингаляции (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение средства Ингасалин® у пациентов с ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), на этапе реабилитации приводит к уменьшению интенсивности кашля на 68% и улучшению отхождения мокроты на 79%, что способствует уменьшению выраженности одышки и улучшению качества жизни.

Использование средства Ингасалин® у пациентов с ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), безопасно и не приводит к нежелательным явлениям.

Ингасалин® может быть рекомендован к использованию у больных ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), для сокращения интенсивности кашля и улучшения выведения вязкой мокроты. 

Поступила / Received 18.08.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021
 Принята в печать / Accepted 24.09.2021

1. Szalontai K., Gémes N., Furák J., Varga T., Neuperger P., Balog J.Á. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer. *J Clin Med*. 2021;10(13):2889. <https://doi.org/10.3390/jcm10132889>.
2. Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R., Wilks M., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006;129(2):317–324. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.317>.
3. George S.N., Garcha D.S., Mackay A.J., Patel A.R.C., Singh R., Sapsford R.J. et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2014;44(1):87–96. <https://doi.org/10.1183/09031936.00223113>.
4. Bafadhel M., McKenna S., Terry S., Mistry V., Reid C., Haldar P. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662–671. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597oc>.
5. Smith J.C., Sausville E.L., Girish V., Yuan M.L., Vasudevan A., John K.M., Sheltzer J.M. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell*. 2020;53(5):514.e3–529.e3. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>.
6. Kasahara Y., Tudor R.M., Cool C.D., Lynch D.A., Flores S.C., Voelkel N.F. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt. 1):737–744. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2002117>.
7. Minakata Y., Nakanishi M., Hirano T., Matsunaga K., Yamagata T., Ichinose M. Microvascular hyperpermeability in COPD airways. *Thorax*. 2005;60(10):882. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045765>.
8. Vaidyula V.R., Criner G.J., Grabianowski C., Rao A.K. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res*. 2009;124(3):259–261. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.12.030>.
9. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001009. <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>.
10. Bartoletti M., Giannella M., Scudeller L., Tedeschi S., Rinaldi M., Bussini L. et al. Predictors of severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: development and validation of a prediction model (PREDI-CO study). *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1545–1553. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.003>.
11. Palmieri L., Vanacore N., Donfrancesco C., Lo Noce C., Canevelli M., Punzo O. et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Individuals Dying With COVID-19 by Age Group in Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(9):1796–1800. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa146>.
12. He Y., Xie M., Zhao J., Liu X. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Severe COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Med Sci Monit*. 2020;26:e927212. <https://doi.org/10.12659/msm.927212>.
13. Петрова Д.В., Рудакова Д.М., Реуцкая Е.М., Петаева Е.М., Соснова О.Л., Михель С.Д. и др. Опыт применения ингаляционного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2016;4(4):65–69. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_65.pdf.
14. Симонова О.И., Горинова Ю.В. Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(6):631–634. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1662>.
15. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Бакрадзе М.Д. Эффективность ингаляций гипертонического раствора у детей с бронхитами и бронхиолитами. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(4):33–39. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1082>.
16. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Кондратьева Е.И., Горинова Ю.В., Зоненко О.Г. и др. Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2018;21(7):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X.2018-21-72-77>.
17. Graeber S.Y., Zhou-Suckow Z., Schattner J., Hirtz S., Boucher R.C., Mall M.A. Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(3):410–417. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0050oc>.
18. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A., Wong A.G., Bailey D.L., Bautovich G.J. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(10):900–903. <https://doi.org/10.1136/thx.52.10.900>.
19. Henke M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(1):24–29. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2007.02.009>.
20. King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):173–177. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9512074>.
21. Rodwell L.T., Anderson S.D. Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(5):282–289. [https://doi.org/10.1002/sici.1099-0496\(199605\)21:5%3C282::aid-ppul3%3E3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/sici.1099-0496(199605)21:5%3C282::aid-ppul3%3E3.0.co;2-p).
22. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241–250. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043891>.
23. Goralski J.L., Wu D., Thelin W.R., Boucher R.C., Button B. The *in vitro* effect of nebulised hypertonic saline on human bronchial epithelium. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702652. <https://doi.org/10.1183/13993003.02652-2017>.
24. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1 Suppl.):S23–S42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
25. Gao P., Gibson P.G., Zhang J., He X., Hao Y., Li P., Liu H. The safety of sputum induction in adults with acute exacerbation of COPD. *Clin Respir J*. 2013;7(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699x.2012.00291.x>.
26. Allegra L., Della Patrona S., Pettrini G. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;207(385–401). https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1_17.
27. Máiz Carro L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells*. 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
28. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A., Di Pasqua A., Ferri P., Siano M. et al. Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther*. 2010;27(11):870–878. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0076-8>.
29. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1169–1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.200205-449pp>.
30. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M., Liu M. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement *in vivo*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;225(1):65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1373.2000.22508.x>.
31. Papakonstantinou E., Bonovolias I., Roth M., Tamm M., Schumann D., Baty F. et al. Serum levels of hyaluronic acid are associated with COPD severity and predict survival. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801183. <https://doi.org/10.1183/13993003.01183-2018>.
32. Papakonstantinou E., Roth M., Klagas I., Karakioulakis G., Tamm M., Stolz D. COPD exacerbations are associated with proinflammatory degradation of hyaluronic acid. *Chest*. 2015;148(6):1497–1507. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0153>.
33. Cantor J.O., Cerreta J.M., Ochoa M., Ma S., Chow T., Grunig G., Turino G.M. Aerosolized hyaluronan limits airspace enlargement in a mouse model of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema. *Exp Lung Res*. 2005;31(4):417–430. <https://doi.org/10.1080/01902140590918669>.
34. Cantor J.O., Cerreta J.M., Ochoa M., Ma S., Liu M., Turino G.M. Therapeutic effects of hyaluronan on smoke-induced elastic fiber injury: Does delayed treatment affect efficacy? *Lung*. 2011;189(1):51–56. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9271-2>.
35. Cantor J.O., Cerreta J.M., Armand G., Turino G.M. Aerosolized hyaluronic acid decreases alveolar injury induced by human neutrophil elastase. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2018;217(4):471–475. <https://doi.org/10.3181/00379727-217-44260>.
36. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). М.; 2021. 225 с. Режим доступа: https://stopkoronavirus.pdf.ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf.
37. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2.

References

1. Szalontai K., Gémes N., Furák J., Varga T., Neuperger P., Balog J.Á. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer. *J Clin Med*. 2021;10(13):2889. <https://doi.org/10.3390/jcm10132889>.
2. Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R., Wilks M., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006;129(2):317–324. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.317>.
3. George S.N., Garcha D.S., Mackay A.J., Patel A.R.C., Singh R., Sapsford R.J. et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2014;44(1):87–96. <https://doi.org/10.1183/09031936.00223113>.
4. Bafadhel M., McKenna S., Terry S., Mistry V., Reid C., Haldar P. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662–671. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597oc>.
5. Smith J.C., Sausville E.L., Girish V., Yuan M.L., Vasudevan A., John K.M., Sheltzer J.M. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell*. 2020;53(5):514.e3–529.e3. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>.
6. Kasahara Y., Tudor R.M., Cool C.D., Lynch D.A., Flores S.C., Voelkel N.F. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt. 1):737–744. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2002117>.
7. Minakata Y., Nakanishi M., Hirano T., Matsunaga K., Yamagata T., Ichinose M. Microvascular hyperpermeability in COPD airways. *Thorax*. 2005;60(10):882. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045765>.
8. Vaidyula V.R., Criner G.J., Grabianowski C., Rao A.K. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res*. 2009;124(3):259–261. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.12.030>.
9. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001009. <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>.

10. Bartoletti M., Giannella M., Scudeller L., Tedeschi S., Rinaldi M., Bussini L. et al. Predictors of severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: development and validation of a prediction model (PREDI-CO study). *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11):1545–1553. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.005>.
11. Palmieri L., Vanacore N., Nonfrancesco C., Lo Noce C., Canevelli M., Punzo O. et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Individuals Dying With COVID-19 by Age Group in Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(9):1796–1800. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa146>.
12. He Y., Xie M., Zhao J., Liu X. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Severe COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Med Sci Monit.* 2020;26:e927212. <https://doi.org/10.12659/msm.927212>.
13. Petrova D.V., Rudakova D.M., Reutskaya E.M., Petaeva E.M., Sosnova O.L., Michel S.D. et al. The use of inhaled hypertonic saline and hyaluronic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2016;4(6):65–69. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_65.pdf.
14. Simonova O.I., Gorinova Yu.V. New form of hypertonic solution for nebulization therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2016;15(6):631–634. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1662>.
15. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Bakradze M.D. Efficiency of hypertonic solution inhalation in children with bronchitis and bronchiolitis. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(4):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1082>.
16. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V., Kondratieva E.I., Gorinova Yu.V., Zonenko O.G. et al. Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0.1% hyaluronic acid in therapy of adults with cystic fibrosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;21(7):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-72-77>.
17. Graeber S.Y., Zhou-Suckow Z., Schatterny J., Hirtz S., Boucher R.C., Mall M.A. Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;49(3):410–417. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-005Ooc>.
18. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A., Wong A.G., Bailey D.L., Bautovich G.J. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(10):900–903. <https://doi.org/10.1136/thx.52.10.900>.
19. Henke M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(1):24–29. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2007.02.009>.
20. King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):173–177. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9512074>.
21. Rodwell L.T., Anderson S.D. Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21(5):282–289. [https://doi.org/10.1002/\(sic\)1099-0496\(199605\)21:5%3C282::aid-ppul3%3E3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sic)1099-0496(199605)21:5%3C282::aid-ppul3%3E3.0.co;2-p).
22. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med.* 2006;354(3):241–250. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043891>.
23. Goralski J.L., Wu D., Thelin W.R., Boucher R.C., Button B. The *in vitro* effect of nebulized hypertonic saline on human bronchial epithelium. *Eur Respir J.* 2018;51(5):1702652. <https://doi.org/10.1183/13993003.02652-2017>.
24. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13(1 Suppl.):S23–S42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
25. Gao P., Gibson P.G., Zhang J., He X., Hao Y., Li P., Liu H. The safety of sputum induction in adults with acute exacerbation of COPD. *Clin Respir J.* 2013;7(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699x.2012.00291.x>.
26. Allegra L., Della Patrona S., Petrigli G. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(207):385–401. https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1_17.
27. Maiz Carro L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells.* 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
28. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A., Di Pasqua A., Ferri P., Siano M. et al. Hyaluronic acid improves "pleasantsness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther.* 2010;27(11):870–878. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0076-8>.
29. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1169–1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.200205-449pp>.
30. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M., Liu M. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement *in vivo*. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;225(1):65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1373.2000.22508.x>.
31. Papakonstantinou E., Bonovolias I., Roth M., Tamm M., Schumann D., Batty F. et al. Serum levels of hyaluronic acid are associated with COPD severity and predict survival. *Eur Respir J.* 2019;53(3):1801183. <https://doi.org/10.1183/13993003.01183-2018>.
32. Papakonstantinou E., Roth M., Klagas I., Karakioulakis G., Tamm M., Stolz D. COPD exacerbations are associated with proinflammatory degradation of hyaluronic acid. *Chest.* 2015;148(6):1497–1507. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0153>.
33. Cantor J.O., Cerreta J.M., Ochoa M., Ma S., Chow T., Grunig G., Turino G.M. Aerosolized hyaluronan limits airspace enlargement in a mouse model of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema. *Exp Lung Res.* 2005;31(4):417–430. <https://doi.org/10.1080/01902140590918669>.
34. Cantor J.O., Cerreta J.M., Ochoa M., Ma S., Liu M., Turino G.M. Therapeutic effects of hyaluronan on smoke-induced elastic fiber injury: Does delayed treatment affect efficacy? *Lung.* 2011;189(1):51–56. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9271-2>.
35. Cantor J.O., Cerreta J.M., Armand G., Turino G.M. Aerosolized hyaluronic acid decreases alveolar injury induced by human neutrophil elastase. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217(4):471–475. <https://doi.org/10.3181/00379727-217-44260>.
36. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021).* Moscow, 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: https://stopkoronavirys.fph.ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf.
37. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. *Chronic obstructive pulmonary disease: clinical recommendations.* Moscow, 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2_.

Информация об авторах:

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titovaon@spb-gmu.ru

Кузубова Наталья Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kuzubova@mail.ru

Скляр Дарья Борисовна, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; darya_sklyarova@mail.ru

Александров Альберт Леонидович, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; dissovspbgnu02@mail.ru

Егорова Наталья Владимировна, научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; natae@mail.ru

Information about the authors:

Olga N. Titova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titovaon@spb-gmu.ru

Natalia A. Kuzubova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kuzubova@mail.ru

Daria B. Sklyarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; darya_sklyarova@mail.ru

Albert L. Aleksandrov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Pathology of the Respiratory System, Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; dissovspbgnu02@mail.ru

Natalia V. Egorova, Researcher of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; natae@mail.ru

Оптимизация терапии больных бронхиальной астмой в условиях коронавирусной инфекции

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

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

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

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

Резюме

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА ЯВЛЯЕТСЯ ИДЕНТИФИКАТОРОМ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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

РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛОВ В РАЗВИТИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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

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

ЗНАЧЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

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

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

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

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

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

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

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

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

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

ФИКСИРОВАННАЯ КАПСУЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ФОРМОТЕРОЛА/БУДЕСОНИДА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ДЕЙСТВИЯ ВРАЧА ПРИ НИЗКОМ КОНТРОЛЕ АСТМЫ:

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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



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

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. 97 с. Режим доступа: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
- Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 236 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
- Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564–1567. <https://doi.org/10.1056/nejmc2004973>.
- Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a Cell Biology Perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Johnston S.L. Asthma and COVID-19: Is Asthma a Risk Factor for Severe Outcomes? *Allergy*. 2020;75(7):1543–1545. <https://doi.org/10.1111/all.14348>.
- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q. et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Robinson L.B., Wang L., Fu X., Wallace Z.S., Long A.A., Zhang Y. et al. COVID-19 Severity in Asthma Patients: A Multi-Center Matched Cohort Study. *J Asthma*. 2021;1–14. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1857396>.
- Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci*. 2020;35(10):e112. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e112>.
- Antonicelli L., Tontini C., Manzotti G., Ronchi L., Vaghi A., Bini F. et al. Severe Asthma in Adults Does Not Significantly Affect the Outcome of COVID-19 Disease: Results from the Italian Severe Asthma Registry. *Allergy*. 2021;76(3):902–905. <https://doi.org/10.1111/all.14558>.
- Bai C., Chotirmall S.H., Rello J., Alba G.A., Ginns L.C., Krishnan J.A. Updated Guidance on the Management of COVID-19: From an American Thoracic Society/European Respiratory Society Coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200287. <https://doi.org/10.1183/16000617.0287-2020>.
- Arden K.E., Chang A.B., Lambert S.B., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M. Newly Identified Respiratory Viruses in Children with Asthma Exacerbation Not Requiring Admission to Hospital. *J Med Virol*. 2010;82:1458–1461. <https://doi.org/10.1002/jmv.21819>.
- Johnston S.L., Pattimore P.K., Sanderson G., Smith S., Campbell M.J., Josephs L.K. et al. The Relationship between Upper Respiratory Infections and Hospital Admissions for Asthma: A Time-Trend Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:654–660. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.3.8810601>.
- Khetsuriani N., Kazerouni N.N., Erdman D.D., Lu X., Redd S.C., Anderson L.J. et al. Prevalence of Lower Respiratory Tract Infections in Children with Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:314–321. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.041>.
- Te Velde A.A., Huijbens R.J., Heije K., de Vries J.E., Figdor C.G. Interleukin-4 (IL-4) Inhibits Secretion of IL-1 Beta, Tumor Necrosisfactor Alpha, and IL-6 by Human Monocytes. *Blood*. 1990;76(7):1392–1397. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120753164?via=ihub>.
- Levings M.K., Schrader J.W. IL-4 Inhibits the Production of TNF-alpha and IL-12 by STAT6-Dependent and Independent Mechanisms. *J Immunol*. 1999;162(9):5224–5229. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/162/9/5224.long>.
- De Vries J.E. The role of IL-13 and Its Receptor in Allergy and Inflammation Responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(2):165–169. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70080-6](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70080-6).
- Rosenberg H.F., Dyer K.D., Domachowski J.B. Respiratory Viruses and Eosinophils: Exploring the Connections. *Antivir Res*. 2009;83(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.04.005>.
- Pilette C., Quadrihri Y., Van Snick J., Renaud J.C., Staquet P., Vaerman J.P., Sibille Y. IL-9 Inhibits Oxidative Burst and TNF-alpha Release in Lipopolysaccharide-Stimulated Human Monocytes through TGF-beta. *J Immunol*. 2002;168(8):4103–4111. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.8.4103>.
- Rosenberg H.F., Dyer K.D., Domachowski J.B. Eosinophil and Their Interactions with Respiratory Virus Pathogens. *Immunol Res*. 2009;43(1–3):128–137. <https://doi.org/10.1007/s12026-008-8058-5>.
- Du Y., Tu L., Zhu P., Mu M., Wang R., Yang P. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1372–1379. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>.
- Hassani M., Leijte G., Bruse N., Kox M., Pickkers P., Vrisekoop N. et al. Differentiation and Activation of Eosinophils in the Human Bone Marrow during Experimental Human Endotoxemia. *J Leukoc Biol*. 2020;108(5):1665–1671. <https://doi.org/10.1002/JLB.IAB1219-493R>.
- Butterfield J.H. Treatment of Hypereosinophilic Syndromes with Prednisone, Hydroxyurea, and Interferon. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):493–518. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2007.06.003>.
- Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K. et al. Inhibitory Effects of Glycopyrronium, Formoterol, and Budesonide on Coronavirus HCoV-229E Replication and Cytokine Production by Primary Cultures of Human Nasal and Tracheal Epithelial Cells. *Respir Investig*. 2020;58(3):155–168. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.
- Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K., Ujike M., Kamitani W. et al. The Inhaled Corticosteroid Ciclesonide Blocks Coronavirus RNA Replication by Targeting Viral NSP15. *bioRxiv*. 2020.03.11.987016. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>.
- Jeon S., Ko M., Lee J., Choi I., Byun S.Y., Park S. et al. Identification of Antiviral Drug Candidates against SARS-CoV-2 from FDA-Approved Drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(7):e00819–e00820. <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>.
- Johnston S.L. Overview of Virus-Induced Airway Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(2):150–156. <https://doi.org/10.1513/pats.200502-018AW>.
- Ramakrishnan S., Nicolau D.V., Langford B., Mahdi M. Inhaled Budesonide in the Treatment of early COVID-19 (STOIC): A Phase 2, open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
- Цой А.Н. Симбионт: стандарт рационального применения единого ингалятора для контроля бронхиальной астмы. *Пульмонология и аллергия*. 2008;(4):18–25. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2008_18.pdf.
- Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю. К лечению бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких: идем вперед с проверенными молекулами. *Лечебное дело*. 2020;(2):59–64. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12212>.
- Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма и аллергия*. 2018;(2):21–28. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf.
- Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть! *Лечащий врач*. 2014;(11):1–8. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436100>.
- Бердникова Н., Журавлева М., Кулес В. Персонализированный подход к фармакотерапии бронхообструктивного синдрома. *Врач*. 2015;(7):24–29. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/25877305-2015-07-05>.

References

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

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

Информация об авторах:

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

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

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

Information about the authors:

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

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

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

Грипп в эпоху COVID-19: принципы современной фармакотерапии

Н.Б. Лазарева, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

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

Резюме

Грипп является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, представляющих значимую проблему для общественного здоровья. Ежегодно вирус гриппа вызывает 3–5 млн случаев тяжелого течения болезни, миллионы госпитализаций и до 650 тыс. случаев летальных исходов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в эпидемическом сезоне 2020–2021 прогнозируется циркуляция четырех новых штаммов гриппа, которые относятся к штаммам гриппа А и В: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09, A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), B/Washington/02/2019 (Викторианская линия), B/Phuket/3073/2013 (Ямагатская линия). В связи с этим особую актуальность приобретает проблема назначения рациональной этиотропной противовирусной терапии. COVID-19 наряду с гриппом относится к группе респираторных вирусных инфекций, тем не менее существуют важные различия с точки зрения вирусных возбудителей и их распространения. COVID-19 может протекать в более тяжелой форме, приводить к осложнениям и даже к летальному исходу в 3–4% случаев. К важным различиям можно отнести темпы передачи инфекции. Средняя продолжительность инкубационного периода и время генерации (время между заражением одного человека и заражением другого) при гриппе меньше. По оценкам время генерации при COVID-19 составляет 5–6 дней, тогда как при гриппе – 3 дня. Согласно последним данным, репродуктивное число, т. е. количество лиц, которых может заразить один больной, при COVID-19 находится в диапазоне от 2 до 2,5, что выше, чем при гриппе. Точно назвать тип возбудителя и установить отличие коронавируса от гриппа и других ОРВИ поможет только лабораторный тест. Ингибиторы нейраминидазы в настоящее время являются препаратами первой линии и рекомендованы ВОЗ для лечения и профилактики гриппа.

Ключевые слова: грипп, ингибиторы нейраминидазы, осельтамивир, резистентность, COVID-19

Для цитирования: Лазарева Н.Б. Грипп в эпоху COVID-19: принципы современной фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2021;(16):100–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-100-108>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Influenza in the COVID-19 era: principles of modern pharmacotherapy

Natalia B. Lazareva, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

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

Abstract

Influenza is one of the most common infectious diseases and a significant public health problem. Every year, the influenza virus causes 3–5 million severe cases, millions hospitalizations and approximately 650,000 deaths. According to WHO four new influenza strains are projected to circulate in the 2020–2021 epidemic season. Influenza A and B strains are: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09, A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), B/Washington/02/2019 (Victoria lineage), B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage). In this context, the problem of prescribing rational antiviral therapy is particularly importance. COVID-19, along with influenza, is a group of respiratory viral infections, but important differences exist in terms of viral agents and the spread of infection. Important differences include the rate of transmission. The average incubation period and generation time (the time between infecting one person and infecting another) for influenza are shorter. COVID-19 may be more severe, causing complications and deaths in 3–4% of cases. The estimated generation time for COVID 19 is 5-6 days, while for influenza it is 3 days. According to the latest data, the reproductive number, i.e., the number of people who can be infected by one patient, is in the range of 2 to 2.5 in COVID 19, which is higher than in influenza. Only a laboratory test can accurately identify the type of pathogen and distinguish it from influenza and other respiratory viruses. Neuraminidase inhibitors are currently first-line drugs recommended by WHO for the treatment and prevention of influenza.

Keywords: influenza, neuraminidase inhibitors, oseltamivir, resistance, COVID-19

For citation: Lazareva N.B. Influenza in the COVID-19 era: principles of modern pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-100-108>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется более 40 млн заболевших острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), более 600 тыс. чел. умирают от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом [1]. Об этом свидетельствуют новые данные, полученные Центром по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) и их глобальными партнерами в сфере здравоохранения. В докладе, опубликованном в журнале *The Lancet*, эксперты the Global Seasonal Influenza-Associated Mortality Collaborator Network сообщают, что количество случаев смерти от сезонного гриппа составляет от 291 до 646 тыс. чел. в зависимости от тяжести штамма циркулирующего вируса гриппа (4,0–8,8 случаев на 100 тыс. чел.). До сих пор считалось, что этот показатель варьируется от 250 до 500 тыс. чел. Эксперты CDC отмечают, что оценки исключают смертельные случаи во время пандемии гриппа и в результате осложнений, вызванных гриппом, таких как сердечно-сосудистые заболевания. При этом средние показатели расчетной ежегодной летальности от гриппа составляют от 0,1 до 6,4 на 100 тыс. чел. в возрасте 65–74 лет и 17,9–223,5 на 1000 чел. старше 75 лет. Максимальные показатели летальности от гриппа наблюдаются в Южно-Африканском регионе (2,8–16,5 случаев на 100 тыс. чел.) и странах Юго-Восточной Азии (3,5–9,2 случаев на 100 тыс. чел.).

Также особенно важно отметить, что ежегодно в мире регистрируется 9243–105 690 летальных исходов от гриппа у детей в возрасте до 5 лет [2]. В настоящее время в практику внедряются глобальная и региональные программы по гриппу, в рамках которых осуществляются мониторинг и диагностирование гриппа, принимаются ответные меры при вспышках заболевания, проводятся профилактические мероприятия, в т. ч. вакцинация, мониторинг чувствительности циркулирующих вирусов гриппа к противовирусным препаратам [3, 4].

Вирусы гриппа относятся к ортомиксовирусам, имеют сферическую форму. Внутренняя часть вируса состоит из полимеразного комплекса (РА, РВ1, РВ2), рибонуклеопротеида и матричного протеина. Снаружи вирус покрыт оболочкой с двумя видами поверхностных антигенов – гемагглютинаина (НА) и нейраминидазы (НА). За счет этих образований происходит прикрепление и внедрение вируса внутрь клетки хозяина. Вирусы гриппа А содержат два типа нейраминидазы и три типа гемагглютинаина, вирус В – один тип нейраминидазы и один тип гемагглютинаина, вирус С содержит только гемагглютинин. Поверхностные антигены обладают значительной способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов гриппа и в конечном счете приводит к эпидемиям. В период эпидемии болеет от 5 до 20% населения [5]. При пандемиях, когда происходят резкие изменения свойств вируса, заболевает каждый второй человек. Самая большая пандемия гриппа, унесшая около 40 млн жизней, возникла в 1918–1919 гг. В 2009–2010 гг.

мир перенес первую в новом тысячелетии пандемию гриппа, вызванную новым (реассортантным) вариантом вируса гриппа A(H1N1)/California/04/2009. Она возникла в условиях достаточно продолжительной одномоментной циркуляции вирусов гриппа разных серотипов – A(H3N2), A(H1N1), В и разных штаммов вирусов гриппа одного и того же серотипа (когда новые штаммы не вытесняли из циркуляции предыдущие, уже существующие и актуальные в плане развития инфекции) на фоне снижения частоты напряженных эпидемий гриппа с нарастанием активности прочих респираторных вирусов, микоплазм, хламидий и бактерий [6, 7].

Поверхностные антигены обладают способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов гриппа. Основной профилактической мерой по предотвращению развития эпидемий является массовая вакцинация населения. Вакцины разрабатываются ежегодно с учетом эпидемиологических данных о циркуляции штамма вируса на данной территории. Однако антигенный дрейф вируса гриппа может произойти уже после создания вакцины на текущий год [8].

ВОЗ опубликовала прогноз, согласно которому в эпидемическом сезоне ожидается циркуляция четырех новых штаммов гриппа, которые относятся к штаммам гриппа А и В: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09, A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), B/Washington/02/2019 (Викторианская линия), B/Phuket/3073/2013 (Ямагатская линия) [9].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Входными воротами инфекции является респираторный тракт, где вирусы реплицируются и репродуцируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки. При гриппе патологический процесс развивается быстро: вслед за фазой репродукции вируса в клетках дыхательных путей развивается фаза вирусемии с характерными токсическими и токсикоаллергическими реакциями со стороны внутренних органов, прежде всего сосудистой и нервной систем. Для того чтобы произошло инфицирование, вирус должен преодолеть факторы неспецифической резистентности дыхательных путей. Первая линия неспецифической защиты: вязкость слизи, постоянное движение ресничек цилиндрического эпителия, неспецифические ингибиторы репликации вируса, которые содержатся в секрете дыхательных путей, макрофаги, захватывающие вирус, секреторный IgA. Вторая линия специфической защиты: интерферон, циркулирующие антитела классов IgM, IgG, IgE, температурная реакция.

Результатом вирусемии, которая длится, как правило, 10–14 дней, является проникновение возбудителя во внутренние органы. Вирусный антиген определяется в крови, селезенке, лимфатических узлах, миндалинах и ткани головного мозга.

Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение микрососудистой системы, возникающее в результате токсического действия вируса. Клинически нарушения микроциркуляции проявляются носовыми кровотечениями.

ниями, геморрагической сыпью на коже и слизистых, кровоизлияниями во внутренние органы. При гриппе, в отличие от ОРВИ, наиболее выражен интоксикационный синдром. Клинически он характеризуется ознобом или зябкостью, резкой головной болью с локализацией в лобной области и висках, ломотой в мышцах, суставах, неприятными ощущениями при движении глазами или при надавливании на них, светобоязнью, слезотечением, резкой слабостью и вялостью – в первые дни заболевания эти симптомы доминируют над катаральными проявлениями. Головокружение и склонность к обморочным состояниям чаще встречаются у лиц юношеского и старческого возрастов, рвота – преимущественно в младшей возрастной группе и при тяжелых формах заболевания у взрослых. У всех больных тяжелой формой нарушается сон, возникают бессонница, иногда – бред [10].

Уже в первые часы заболевания температура тела может достигать максимальных показателей – 39–40 °С. Снижается температура критически или ускоренным лизисом, продолжительность лихорадки более 5 суток может свидетельствовать о наличии осложнений. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются снижением артериального давления, приглушенностью сердечных тонов с нежным систолическим шумом на верхушке. Частота сердечных сокращений может соответствовать температуре, однако наиболее характерна относительная брадикардия, которая встречается примерно у 40% больных гриппом. Могут быть отмечены изменения на электрокардиограмме: удлинение интервала PQ, снижение или изоэлектричность зубца Т имеют транзиторный характер. Развитие миокардита для гриппа не характерно: он встречается редко, чаще в сочетании с аденовирусной, микоплазменной инфекциями и при бактериальных осложнениях [11].

Заболевание, вызванное различными подтипами вируса гриппа, имеет свои особенности течения и симптоматики, что позволяет провести дифференциальную диагностику. Гонконгский вирус (подтип птичьего гриппа H3N2) считается наиболее опасным подтипом в связи с тяжестью течения, развитием осложнений и высокой смертностью. Вирус гонконгского гриппа В начал распространяться среди людей в конце 2016 г. Заболевание начинается остро с симптомов интоксикации: головная боль, жжение в глазах, разбитость, ломота в суставах. Заболевание протекает на фоне высокой температуры, которая с трудом снижается жаропонижающими средствами. Возможны диспепсические проявления – тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Катаральные проявления появляются позднее: боль в горле, насморк, сухой кашель. Заболевание длится в среднем неделю [12].

Вспышка инфекции COVID-19 продолжается, и ее уже не раз сравнивали со вспышкой гриппа. Обе инфекции относятся к группе респираторных, тем не менее существуют важные различия с точки зрения вирусных возбудителей и их распространения [13–15]. В свою очередь, это определяет особенности принимаемых мер общественного здравоохранения в ответ на каждую из инфекций [16, 17].

ОСНОВНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ СИМПТОМАМИ КОРОНАВИРУСА COVID-19, ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ГРИППА

Формально коронавирус COVID-19 тоже относится к ОРВИ, но он может протекать в более тяжелой форме, приводить к осложнениям и даже к летальному исходу в 3–4% случаев [18–20]. Именно поэтому важно отличать новый тип коронавируса от относительно безобидной простуды и вовремя его диагностировать [21, 22].

Отличия коронавируса от ОРВИ

- Более длительный инкубационный период: ОРВИ хватает 2–3 дня, чтобы перейти в острую фазу, коронавирусу же нужно до 2 нед.;
- Кашель при заражении коронавирусом часто бывает сухим, мучительным и может сопровождаться болью в груди;
- Коронавирусная инфекция может вызывать расстройство пищеварения, при ОРВИ же у взрослых такое встречается редко;
- ОРВИ обычно вылечивается за неделю, а коронавирус на 7–8-й день у определенной части людей может переходить на следующую стадию, когда появляются одышка и дыхательная недостаточность [23].

У ОРВИ и коронавируса общих признаков больше, чем отличий: повышенная температура тела, слабость, першение в горле, головная боль, иногда насморк [24]. То есть оба вируса вызывают респираторные заболевания с вариантами течения от бессимптомного или легкого до тяжелого, либо со смертельным исходом [25]. Точно назвать тип возбудителя и установить отличие коронавируса от простуды и обычной ОРВИ поможет только лабораторный тест [26].

Отличия коронавируса от гриппа

Для правильного лечения важно установить разницу между новым коронавирусом и гриппом. Оба вируса передаются воздушно-капельным путем и очень контагиозны [27].

Следующие факторы мешают обнаружить разницу между двумя заболеваниями на ранней стадии:

- И грипп, и коронавирусная инфекция могут проявляться ломотой в суставах, головной болью, сильной слабостью и общим ощущением разбитости;
- При гриппе тоже могут возникать кишечные расстройства, как и при коронавирусе;
- Сухой кашель и боль в груди могут сопровождать как коронавирусную инфекцию, так и сезонный грипп.

К важным различиям можно отнести темпы передачи инфекции. Средняя продолжительность инкубационного периода (время от момента заражения до возникновения симптомов) и время генерации (время между заражением одного человека и заражением другого) при гриппе меньше. По оценкам время генерации при COVID-19 составляет 5–6 дней, тогда как при гриппе – 3 дня. Это означает, что грипп может распространяться быстрее, чем COVID-19 [28, 29]. Кроме того, ключевым элементом в распространении гриппа является передача инфекции

в течение первых 3–5 дней болезни и, возможно, до дебюта симптомов, т. е. до появления симптомов заболевания. С другой стороны, хотя поступают сведения, что у некоторых больных COVID-19 вирус выделение может возникать за 24–48 ч до возникновения симптомов, в настоящее время, как представляется, оно не играет столь важной роли в распространении инфекции. Согласно последним данным, репродуктивное число, т. е. количество лиц, которых может заразить один больной, при COVID-19 находится в диапазоне от 2 до 2,5, что выше, чем при гриппе [30, 31]. Сравнение особенностей проявления вируса гриппа и коронавирусной инфекции приводится в *табл. 1*.

Основные различия в клинической симптоматике ОРВИ, гриппа и COVID-19 приведена в *табл. 2*.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В структуре мероприятий, направленных на улучшение ситуации по ОРВИ и гриппу, одни из важнейших составляющих – это рациональная фармакотерапия и профилактика, которые подразумевают комплексный и системный подход с учетом периода эпидемии [10]. На первом, предэпидемическом этапе особую значимость приобретает комплекс санитарно-оздоровительных мероприятий, средства специфической профилактики (вакцинация) и применение препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма (адаптогены, поливитамины). Во время эпидемического подъема заболеваемости ведущую роль начинают играть этиотропные препараты, которые становятся средствами первой линии защиты и обла-

● **Таблица 1.** Сравнительный анализ особенностей течения сезонного гриппа и COVID-19 [16]

● **Table 1.** Comparative analysis of course features between the seasonal influenza and COVID-19 [16]

Характеристика	Вирус гриппа	SARS-CoV-2
Путь инфицирования	Воздушно-капельный	Воздушно-капельный
Степень контагиозности	Менее контагиозен	Более контагиозен
Динамика контагиозности	Пациенты наиболее контагиозны после появления симптомов	Пациенты наиболее контагиозны в течение 48 ч до появления симптомов
Инкубационный период	1–4 дня (в среднем 2 дня)	2–14 дней (в среднем 5 дней)
Факторы риска тяжелого течения	Возраст: > 65 лет и < 2 лет; Иммуносупрессия; Беременность; Морбидное ожирение; Хронические заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек; Проживание в домах престарелых	Риск повышается с возрастом; Мужской пол; Ожирение; Гипертензия; Хронические заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования; Проживание в домах престарелых
Летальность	Около 0,1%	Около 3% [31]
Динамика симптомов	Симптомы достигают пика в течение 3–7 дней от начала болезни	Симптомы достигают пика в течение 2–3 недель от начала болезни
Противовирусные лекарственные средства	Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир); Блокаторы М2-каналов (ремантадин, амантадин); Ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы (балоксавир)	Аналог нуклеозидов (ремдесевир); Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (фавипиравир)

● **Таблица 2.** Основные различия между симптомами коронавирусной инфекции COVID-19, простудных заболеваний и гриппа [32]

● **Table 2.** Coronavirus COVID-19 infection, colds and flu: key differences between symptoms [32]

Симптомы	Коронавирус	Простудные заболевания	Грипп
Повышенная температура	часто	редко	часто
Усталость	иногда	редко	часто
Кашель	часто (сухой)	незначительный	часто (сухой)
Чихание	нет	часто	нет
Боль в суставах	иногда	часто	часто
Насморк	редко	часто	иногда
Боль в горле	иногда	часто	иногда
Диарея	редко	нет	иногда (у детей)
Головная боль	иногда	редко	часто
Одышка	иногда	нет	нет

дают прямым и ингибирующим действием на репродукцию вирусов. Основными требованиями, предъявляемыми к данным лекарственным средствам, являются широкий спектр противовирусной активности, низкая токсичность, хорошее проникновение в мозговую ткань, отсутствие отрицательного влияния на иммунитет; подавление размножения вируса, сочетаемость с другими лекарственными средствами, доступность, удобные формы применения, высокая приверженность больного проводимой терапии.

Все противогриппозные препараты условно можно разделить на противовирусные и симптоматические средства. Лечение гриппа обязательно должно проводиться противовирусными препаратами. При появлении типичных симптомов гриппа уже в первые 24–48 ч необходимо использовать противовирусные лекарственные препараты, назначаемые наряду с симптоматической терапией (противокашлевые, жаропонижающие, бронхолитические, антигистаминные препараты) [32].

Необходимо отметить, что имеется целый ряд средств, которые потенциально действуют на различные этапы взаимодействия вируса и клетки: часть из них подавляет внеклеточные вирионы, другие препятствуют проникновению вируса внутрь клетки, третьи ингибируют процессы репликации, сборки вирусов на различных этапах и выход вируса из клетки [33]. Вместе с тем круг препаратов с реальной и достаточной противовирусной активностью, отвечающий вышеуказанным требованиям, прошедший многоцентровые клинические исследования и рекомендованный во всем мире к практическому применению крайне ограничен. ВОЗ признает следующие препараты прямого противовирусного действия, применяемые для лечения гриппа: производные адамантана, ингибиторы нейраминидазы и ингибитор фузии. Ремантадин и амантадин являются препаратами первого поколения. В настоящее время к данному классу препаратов у большинства штаммов вируса гриппа выработалась резистентность (до 100% штаммов). Поэтому данная группа противовирусных препаратов малоэффективна при лечении гриппа [34, 35].

Кроме того, в Российской Федерации в конце 2020 г. был зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению у пациентов старше 12 лет балоксавир марбоксил – первый в своем классе препарат для однократного приема внутрь, обладающий новым механизмом действия: препарат ингибирует кэп-зависимую эндонуклеазу – специфичный фермент, необходимый для репликации вируса [36]. Подавление активности эндонуклеазы останавливает репликацию вируса и прерывает распространение вирусной инфекции. Действующее вещество препарата при контакте с биосредой трансформируется в активный метаболит, препятствующий синтезу матричной РНК вируса, на которой идет синтез вирусного белка, необходимого для формирования вирусных частиц [37].

Противовирусные препараты – ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) – активны в отношении вирусов гриппа А и В. В настоящее время ингибиторы нейраминидазы являются препаратами первой линии и рекомендованы ВОЗ для лечения и профилактики гриппа. Наибольшее распространение получил осельтамивир [38].

Ингибиторы нейраминидазы эффективны в отношении сезонных гриппозных инфекций, показали высокую эффективность в лечении свиного гриппа H1N1 в пандемию 2009 г., а также вирусов гриппа птиц A(H5N1), A(H7N9) и A(H5N6). Нейраминидаза является поверхностным ферментом вируса гриппа. С помощью нейраминидазы происходит репликация вирусов типов А и В к клеткам хозяина (люди, животные, птицы). Нейраминидаза также участвует в выходе новых вирионов из инфицированных клеток. Действие ингибиторов нейраминидазы основано на угнетении фермента, что способствует нарушению репликации и подавлению вирусемии. Ингибиторы нейраминидазы обладают антицитокиновой активностью, снижают выработку интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α , тем самым снижая выраженность воспаления и уменьшая клинические проявления заболевания. Осельтамивир разрешен для лечения гриппа у детей с 1 года. Также осельтамивир является препаратом выбора при лечении гриппа у беременных. На фоне терапии гриппа осельтамивиром наблюдается более быстрое купирование симптомов заболевания и снижается риск развития осложнений [39, 40]. Осельтамивир является одним из наиболее безопасных противовирусных препаратов, достаточно редко его прием сопровождается тошнотой, рвотой, редко головные боли, головокружение, слабость и бессонница, как правило, не требующие отмены терапии [41].

Занамивир обладает низкой биодоступностью, вследствие чего используется только в ингаляционной форме. Препарат способен вызывать першение в горле, редко бронхоспазм, головные боли, головокружение. Уже в сезоне 2007–2008 гг. эксперты подразделения ВОЗ предупреждали о развившейся резистентности к осельтамивиру и занамивиру в различных странах мира. В 2011 г. Международное общество по инфекционным заболеваниям (Бостон, США) сделало доклад о 25 пациентах из восточной Австралии, зараженных вирусом свиного гриппа (штамм A(H1N1)), устойчивым к широко распространенному препарату осельтамивиру. На данный момент это самый значительный случай распространения вирусов, устойчивых к осельтамивиру. Наиболее распространенным механизмом резистентности со стороны вирусов гриппа является мутация H275Y (или H274Y), которая заключается в замене одного аминокислотного остатка в молекуле нейраминидазы (гистидина) на другой (тирозин) [42, 43]. Согласно договоренностям с ВОЗ в России ведется ежегодный мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов вируса гриппа к применяемым противовирусным препаратам. Штаммы вируса гриппа сезона 2014–2015 гг. оказались в 100% случаев резистентными к ремантадину, но в 100% случаев чувствительными к осельтамивиру. В течение эпидсезона 2016–2017 гг. также не было обнаружено штаммов вируса гриппа (A(H1N1) pdm09, A(H3N2), вирусы гриппа В), резистентных к осельтамивиру. В связи с этим рекомендации CDC и ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, США) в отношении применения противовирусных препаратов во время эпидемического сезона 2017–2018 гг. не претерпели изменений по сравнению с предыдущими годами: основными препаратами для лечения гриппа остаются осельтамивир и занамивир [44, 45].

В то время как в США и странах Европы в качестве противовирусных препаратов для лечения гриппа с высокой степенью доказательности рекомендованы только осельтамивир и занамивир [46–48], российские рекомендации по лечению гриппа (Минздрав РФ, 2017 г., подготовлены Международной ассоциацией специалистов в области инфекций (МАСОИ), содержат более широкий спектр противовирусных лекарственных препаратов, обладающих разной степенью доказательности в отношении эффективности применения при гриппе (табл. 3, 4) [49].

Существенное влияние на ограниченное использование осельтамивира в России связано с высокой стоимо-

стью оригинального препарата. В течение нескольких лет в обращение на территории РФ вышло несколько отечественных препаратов осельтамивира, подтвердивших в клинических исследованиях биоэквивалентность оригинальному препарату. Цены на отечественные препараты существенно ниже, чем на оригинальный, что открывает более широкие перспективы для применения осельтамивира как для лечения, так и для профилактической цели.

Занамивир выпускается в форме порошкового ингалятора, что несколько ограничивает его использование. Среди нежелательных реакций занамивира следует отметить развитие бронхоспазма, особенно у больных брон-

● **Таблица 3.** Лечение легких и среднетяжелых неосложненных форм гриппа в амбулаторных условиях

● **Table 3.** Treatment of mild and moderate uncomplicated influenza in the outpatient setting

Лекарственный препарат	Уровень убедительности рекомендаций* (уровень достоверности доказательств**)
осельтамивир	A (1a). Входит в международные клинические рекомендации по лечению и профилактике гриппа. Лечебная схема: 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
занамивир	A (1a). Входит в международные клинические рекомендации по лечению и профилактике гриппа. Лечебная схема: 2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 раза в сутки в течение 5 дней
умифеновир	A (1b) Лечебная схема: 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней
метилтионитрооксидигидротриазолотриазинид натрия (риамилон)	B (2b). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Лечебная схема: 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, при необходимости до 7 дней
имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты	B (2b). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. 90 мг 1 раз в сутки в течение 5–7 дней
интерферон $\alpha 2\beta$ или интерферон γ	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Интерферон $\alpha 2\beta$: разовая доза 3000 МЕ, суточная 15 000–18 000 МЕ (интраназально) в течение 5 дней; интерферон γ : разовая доза 4000 МЕ, суточная 20 000 МЕ (интраназально) до 3 дня от начала болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
кагоцел	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. 24 мг 3 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 12 мг 3 раза в сутки в течение 2 дней до 4 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
тилорон	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. По 125 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня, затем по 125 мг в сутки через день (курсовая доза 750 мг) до 3 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
меглюмина акридонатацетат	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. По 4 таблетки на прием в 1-е, 2-е, 4-е, 6-е и 8-е сутки (всего 20 таблеток)
оксидигидроакридонилатацетат натрия	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Внутримышечно по 250 мг (4–6 мг/кг веса), курс лечения – 5–7 инъекций с интервалом 48 ч

Примечание. * – уровень достоверности доказательств отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным; ** – уровень убедительности рекомендаций отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации. ЛС – лекарственные средства.

● **Таблица 4.** Лечение осложненных среднетяжелых, тяжелых и крайне тяжелых форм гриппа в стационарных условиях

● **Table 4.** Treatment of moderate, severe and extremely severe complicated influenza in the inpatient setting

Лекарственный препарат	Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств)
осельтамивир	A (1a). Рекомендовано незамедлительно после поступления в стационар начать лечение осельтамивиром или занамивиром как высокоэффективными селективными ингибиторами нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В. Осельтамивир назначают внутрь по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. У пациентов с тяжелым или прогрессирующим заболеванием, а также с тяжелой иммуносупрессией, не отвечающих на стандартный режим лечения, целесообразно использование более высоких доз осельтамивира (150 мг два раза в сутки) и более длительного лечения (как минимум, 10 дней)
занамивир	Занамивир рекомендуется в случаях резистентности вируса А(Н1N1) к осельтамивиру, при отсутствии препарата, беременным и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Назначают по 2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 раза в сутки в течение 5 дней

химальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, а также невозможность применения у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Эффективность всех противовирусных препаратов напрямую зависит от их раннего назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гриппе единственными препаратами, применение которых является оправданным с точки зрения влияния на тяжесть заболевания и риск развития осложнений,

являются этиотропные противовирусные препараты. В связи с этим пациент при гриппе должен начинать противовирусную терапию в первые 48 ч, не дожидаясь результатов лабораторной диагностики, и проводить ее с применением этиотропных противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, так как именно такая стратегия позволит снизить риск развития осложнений у больного гриппом.



Поступила / Received 28.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2021

Принята в печать / Accepted 25.06.2021

Список литературы

- Cowling BJ, Chan K.H., Fang V., Lau L.L., So H.C., Fung R.O. et al. Comparative Epidemiology of Pandemic and Seasonal Influenza A in Households. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2175. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0911530>.
- Wang X., Li Y., O'Brien K.L., Madhi S.A., Widdowson M.A., Byass P.G. et al. Global Burden of Respiratory Infections Associated with Seasonal Influenza in Children under 5 Years in 2018: A Systematic Review and Modelling Study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497–e510. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5).
- Labella A.M., Merel S.E. Influenza. *Med Clin North Am*. 2013;97(4):621–645. <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.001>.
- Brody H. Influenza. *Nature*. 2019;573(7774):S49. <http://doi.org/10.1038/d41586-019-02750-x>.
- Gaitonde D.Y., Moore F.C., Morgan M.K. Influenza: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):751–758. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2019/1215/p751.html>.
- Цветков В.В., Голобоков Г.С. Ингибиторы нейраминидазы – золотой стандарт противовирусной терапии типа А. *Медицинский совет*. 2017;(4):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-4-25-30>.
- Mossad S.B. Influenza Update 2018–2019: 100 Years after the Great Pandemic. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(11):861–869. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.18095>.
- Wang X., Kulkarni D., Dozier M., Hartnup K., Paget J., Campbell H., Nair H. Influenza Vaccination Strategies for 2020–21 in the Context of COVID-19. *J Glob Health*. 2020;10(2):021102. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.021102>.
- Rolfes M.A., Foppa I.M., Garg S., Flannery B., Brammer L., Singleton J.A. et al. Annual Estimates of the Burden of Seasonal Influenza in the United States: A Tool for Strengthening Influenza Surveillance and Preparedness. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):132–137. <https://doi.org/10.1111/irv.12486>.
- Opatowski L., Baguelin M., Eggo R.M. Influenza Interaction with Circulating Pathogens and Its Impact on Surveillance, Pathogenesis, and Epidemic Profile: A Key Role for Mathematical Modelling. *PLoS Pathog*. 2018;14(2):e1006770. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006770>.
- Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Бурцева Е.И. Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных центров ВОЗ в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(4):4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-4-12>.
- Loeb M., Singh P.K., Fox J., Russell M.L., Pabbaraju K., Zarra D. et al. Longitudinal Study of Influenza Molecular Viral Shedding in Hutterite Communities. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1078. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis450>.
- Singer B.D. COVID-19 and the Next Influenza Season. *Sci Adv*. 2020;6(31):eabd0086. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0086>.
- Konala V.M., Adapa S., Naramala S., Chenna A., Lamichhane S., Garlapati P.R. et al. A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620934674. <https://doi.org/10.1177/2324709620934674>.
- Reinhardt D. Bewiesen: COVID-19 ≠ Influenza. *MMW Fortschr Med*. 2021;163(2):27. (In German) <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9592-5>.
- Solomon D.A., Sherman A.C., Kanjilal S. Influenza in the COVID-19 Era. *JAMA*. 2020;324(13):1342–1343. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14661>.
- Hills T., Kearns N., Kearns C., Beasley R. Influenza Control during the COVID-19 Pandemic. *Lancet*. 2020;396(10263):1633–1634. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32166-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32166-8).
- Faust J.S., Del Rio C. Assessment of Deaths from COVID-19 and from Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1045–1046. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2306>.
- Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L.T., Baker M.G. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1339–1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>.
- Bouzi D., Mullaert J., Le Hingrat Q., Laurent X., Duval X., Lescure X. et al. Characteristics Associated with COVID-19 or Other Respiratory Viruses' Infections at a Single-Center Emergency Department. *PLoS ONE*. 2020;15(12):e0243261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243261>.
- Triggle C.R., Bansal D., Farag E.A.B.A., Ding H., Sultan A.A. COVID-19: Learning from Lessons to Guide Treatment and Prevention Interventions. *mSphere*. 2020;5(3):e00317–e00320. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00317-20>.
- Petersen E. COVID-19 Is Not Influenza. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):219–220. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30577-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30577-4).
- Sockrider M., Jamil S., Santhosh L., Carlos W.G. COVID-19 Infection versus Influenza (Flu) and Other Respiratory Illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):P27–P28. <https://doi.org/10.1164/rccm.2020C16>.
- Song X., Delaney M., Shah R.K., Campos J.M., Wessel D.L., DeBiasi R.L. Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2020495. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20495>.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Zhang J., Ding D., Huang X., Zhang J., Chen D., Fu P. et al. Differentiation of COVID-19 from Seasonal Influenza: A Multicenter Comparative Study. *J Med Virol*. 2021;93(3):1512–1519. <https://doi.org/10.1002/jmv.26469>.
- Ludwig M., Jacob J., Basedow F., Andersohn F., Walker J. Clinical Outcomes and Characteristics of Patients Hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *Int J Infect Dis*. 2021;103:316–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.204>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>.
- Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>.
- Paul S., Lorin E. Distribution of Incubation Periods of COVID-19 in the Canadian Context. *Sci Rep*. 2021;11(1):12569. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91834-8>.
- Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L.T., Baker M.G. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1339–1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>.
- Uyeki T.M., Fowler R.A., Fischer W.A. 2nd. Gaps in the Clinical Management of Influenza: A Century since the 1918 Pandemic. *JAMA*. 2018;320(8):755–756. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8113>.
- Dobson J., Whitley R.J., Pocock S., Monto A.S. Oseltamivir Treatment for Influenza in Adults: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Lancet*. 2015;385(9979):1729–1737. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1).
- López-Medrano F., Fariñas M.C., Payeras A., Pachón J. Antiviral Treatment and Vaccination for Influenza A(H1N1) pdm09 Virus: Lessons Learned from the Pandemic. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2012;30(Suppl 4):49–53. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70105-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70105-2).
- Wathen M.W., Barro M., Bright R.A. Antivirals in Seasonal and Pandemic Influenza – Future Perspectives. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(Suppl 1):76–80. <https://doi.org/10.1111/irv.12049>.
- Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., Yamamoto A., Omoto S., Baba K. et al. *In vitro* Characterization of Baloxavir Acid, a First-in-Class Cap-Dependent

- Endonuclease Inhibitor of the Influenza Virus Polymerase PA Subunit. *Antiviral Res.* 2018;160:109–117. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.10.008>.
37. Mishin V.P., Patel M.C., Chesnokov A., De La Cruz J., Nguyen H.T., Lollis L. et al. Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(10):1969–1972. <https://doi.org/10.3201/eid2510.190607>.
 38. Govorkova E.A., McCullers J.A. Therapeutics against Influenza. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:273–300. https://doi.org/10.1007/82_2011_198.
 39. Uyeki T.M., Bernstein H.H., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Fry A.M. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):895–902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>.
 40. Kosasih H., Bratasena A., Pangesti K., Laras K., Samaan G. Managing Seasonal Influenza: Oseltamivir Treatment Policy in Indonesia? *Acta Med Indones.* 2014;46(1):58–65. Available at: <http://www.inaactamedica.org/archives/2014/24760811.pdf>.
 41. Venkatesan S., Carias C., Biggerstaff M., Campbell A.P., Nguyen-Van-Tam J.S., Kahn E. et al. Antiviral Treatment for Outpatient Use during an Influenza Pandemic: A Decision Tree Model of Outcomes Averted and Cost-Effectiveness. *J Public Health (Oxf).* 2019;41(2):379–390. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fty108>.
 42. Whitley R.J., Boucher C.A., Lina B., Nguyen-Van-Tam J.S., Osterhaus A., Schutten M., Monto A.S. Global Assessment of Resistance to Neuraminidase Inhibitors, 2008–2011: the Influenza Resistance Information Study (IRIS). *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1197. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1220>.
 43. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza Virus Resistance to Neuraminidase Inhibitors. *Antiviral Res.* 2013;98(2):174–185. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.014>.
 44. Hayden F.G., de Jong M.D. Emerging Influenza Antiviral Resistance Threats. *J Infect Dis.* 2011;203(1):6–10. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq012>.
 45. Torres A., Loeches I.M., Sligl W., Lee N. Severe Flu Management: A Point of View. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):153–162. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05868-8>.
 46. Rech M.A. Oseltamivir for All: Should It Become an Over-the-Counter Medication for Influenza Treatment? *Pharmacotherapy.* 2020;40(3):182–185. <https://doi.org/10.1002/phar.2370>.
 47. Doll M.K., Winters N., Boikos C., Kraicer-Melamed H., Gore G., Quach C. Safety and Effectiveness of Neuraminidase Inhibitors for Influenza Treatment, Prophylaxis, and Outbreak Control: A Systematic Review of Systematic Reviews and/or Meta-Analyses. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(11):2990–3007. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx271>.
 48. Lytras T., Mouratidou E., Andreopoulou A., Bonovas S., Tsiordas S. Effect of Early Oseltamivir Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Different Types of Influenza: A Multiseason Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):1896–1902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz101>.
 49. Арутюнов Г.П., Ершов Ф.И., Карпова Л.С., Малеев В.В., Мартынов В.А., Мидикари А.С. и др. *Грипп у взрослых*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2017. 72 с. Режим доступа: <https://nnoi.ru/uploads/files/Gripp2017.pdf>.
-
- ## References
1. Cowling B.J., Chan K.H., Fang V., Lau L.L., So H.C., Fung R.O. et al. Comparative Epidemiology of Pandemic and Seasonal Influenza A in Households. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2175. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0911530>.
 2. Wang X., Li Y., O'Brien K.L., Madhi S.A., Widdowson M.A., Byass P.G. et al. Global Burden of Respiratory Infections Associated with Seasonal Influenza in Children under 5 Years in 2018: A Systematic Review and Modelling Study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(4):e497–e510. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5).
 3. Labella A.M., Merel S.E. Influenza. *Med Clin North Am.* 2013;97(4):621–645. <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.001>.
 4. Brody H. Influenza. *Nature.* 2019;573(7774):S49. <http://doi.org/10.1038/d41586-019-02750-x>.
 5. Gaitonde D.Y., Moore F.C., Morgan M.K. Influenza: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019;100(12):751–758. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2019/1215/p751.html>.
 6. Tsvetkov V.V., Golobkov G.S. Neuraminidase Inhibitors – the Gold Standard of Antiviral Influenza A Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;4(2):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-4-25-30>.
 7. Mossad S.B. Influenza Update 2018–2019: 100 Years after the Great Pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(11):861–869. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.18095>.
 8. Wang X., Kulkarni D., Dozier M., Hartnup K., Paget J., Campbell H., Nair H. Influenza Vaccination Strategies for 2020–21 in the Context of COVID-19. *J Glob Health.* 2020;10(2):021102. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.021102>.
 9. Rolfes M.A., Foppa I.M., Garg S., Flannery B., Brammer L., Singleton J.A. et al. Annual Estimates of the Burden of Seasonal Influenza in the United States: A Tool for Strengthening Influenza Surveillance and Preparedness. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(1):132–137. <https://doi.org/10.1111/irv.12486>.
 10. Opatowski L., Baguelin M., Eggo R.M. Influenza Interaction with Circulating Pathogens and Its Impact on Surveillance, Pathogenesis, and Epidemic Profile: A Key Role for Mathematical Modelling. *PLoS Pathog.* 2018;14(2):e1006770. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006770>.
 11. Karpova L.S., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Stolyarov K.A., Sominina A.A., Burtseva E.I. Analysis of the Influenza Epidemic in 2016 and Pandemic in 2009 Based on Two National Centers of WHO in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016;15(4):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-4-12>.
 12. Loeb M., Singh P.K., Fox J., Russell M.L., Pabbaraju K., Zarra D. et al. Longitudinal Study of Influenza Molecular Viral Shedding in Hutterite Communities. *J Infect Dis.* 2012;206(7):1078. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis450>.
 13. Singer B.D. COVID-19 and the Next Influenza Season. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabd0086. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0086>.
 14. Kónala V.M., Adapa S., Naramala S., Chenna A., Lamichhane S., Garlapati P.R. et al. A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620934674. <https://doi.org/10.1177/2324709620934674>.
 15. Reinhardt D. Bewiesen: COVID-19 ≠ Influenza. *MMW Fortschr Med.* 2021;163(2):27. (In German) <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9592-5>.
 16. Solomon D.A., Sherman A.C., Kanjilal S. Influenza in the COVID-19 Era. *JAMA.* 2020;324(13):1342–1343. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14661>.
 17. Hills T., Kearns N., Kearns C., Beasley R. Influenza Control during the COVID-19 Pandemic. *Lancet.* 2020;396(10263):1633–1634. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32166-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32166-8).
 18. Faust J.S., Del Rio C. Assessment of Deaths from COVID-19 and from Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1045–1046. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2306>.
 19. Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L.T., Baker M.G. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1339–1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>.
 20. Bouzid D., Mullaert J., Le Hingrat Q., Laurent O., Duval X., Lescure X. et al. Characteristics Associated with COVID-19 or Other Respiratory Viruses' Infections at a Single-Center Emergency Department. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0243261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243261>.
 21. Trigg C.R., Bansal D., Farag E.A.B.A., Ding H., Sultan A.A. COVID-19: Learning from Lessons to Guide Treatment and Prevention Interventions. *mSphere.* 2020;5(3):e00317–e00320. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00317-20>.
 22. Petersen E. COVID-19 Is Not Influenza. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):219–220. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30577-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30577-4).
 23. Sockrider M., Jamil S., Santhosh L., Carlos W.G. COVID-19 Infection versus Influenza (Flu) and Other Respiratory Illnesses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):P27–P28. <https://doi.org/10.1164/rccm.2020C16>.
 24. Song X., Delaney M., Shah R.K., Campos J.M., Wessel D.L., DeBiasi R.L. Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2020495. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20495>.
 25. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 26. Zhang J., Ding D., Huang X., Zhang J., Chen D., Fu P. et al. Differentiation of COVID-19 from Seasonal Influenza: A Multicenter Comparative Study. *J Med Virol.* 2021;93(3):1512–1519. <https://doi.org/10.1002/jmv.26469>.
 27. Ludwig M., Jacob J., Basedow F., Andersohn F., Walker J. Clinical Outcomes and Characteristics of Patients Hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *Int J Infect Dis.* 2021;103:316–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.204>.
 28. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>.
 29. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>.
 30. Paul S., Lorin E. Distribution of Incubation Periods of COVID-19 in the Canadian Context. *Sci Rep.* 2021;11(1):12569. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91834-8>.

31. Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L.T., Baker M.G. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1339–1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>.
32. Uyeki T.M., Fowler R.A., Fischer W.A. 2nd. Gaps in the Clinical Management of Influenza: A Century since the 1918 Pandemic. *JAMA.* 2018;320(8):755–756. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8113>.
33. Dobson J., Whitley R.J., Pocock S., Monto A.S. Oseltamivir Treatment for Influenza in Adults: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Lancet.* 2015;385(9979):1729–1737. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1).
34. López-Medrano F., Fariñas M.C., Payeras A., Pachón J. Antiviral Treatment and Vaccination for Influenza A(H1N1) pdm09 Virus: Lessons Learned from the Pandemic. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2012;30(Suppl 4):49–53. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70105-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70105-2).
35. Wathen M.W., Barro M., Bright R.A. Antivirals in Seasonal and Pandemic Influenza – Future Perspectives. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(Suppl 1):76–80. <https://doi.org/10.1111/irv.12049>.
36. Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., Yamamoto A., Omoto S., Baba K. et al. *In vitro* Characterization of Baloxavir Acid, a First-in-Class Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor of the Influenza Virus Polymerase PA Subunit. *Antiviral Res.* 2018;160:109–117. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.10.008>.
37. Mishin V.P., Patel M.C., Chesnokov A., De La Cruz J., Nguyen H.T., Lollis L. et al. Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(10):1969–1972. <https://doi.org/10.3201/eid2510.190607>.
38. Govorkova E.A., McCullers J.A. Therapeutics against Influenza. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:273–300. https://doi.org/10.1007/82_2011_198.
39. Uyeki T.M., Bernstein H.H., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Fry A.M. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):895–902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>.
40. Kosasih H., Bratasena A., Pangesti K., Laras K., Samaan G. Managing Seasonal Influenza: Oseltamivir Treatment Policy in Indonesia? *Acta Med Indones.* 2014;46(1):58–65. Available at: <http://www.inaactamedica.org/archives/2014/24760811.pdf>.
41. Venkatesan S., Carias C., Biggerstaff M., Campbell A.P., Nguyen-Van-Tam J.S., Kahn E. et al. Antiviral Treatment for Outpatient Use during an Influenza Pandemic: A Decision Tree Model of Outcomes Averted and Cost-Effectiveness. *J Public Health (Oxf).* 2019;41(2):379–390. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy108>.
42. Whitley R.J., Boucher C.A., Lina B., Nguyen-Van-Tam J.S., Osterhaus A., Schutten M., Monto A.S. Global Assessment of Resistance to Neuraminidase Inhibitors, 2008–2011: the Influenza Resistance Information Study (IRIS). *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1197. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1220>.
43. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza Virus Resistance to Neuraminidase Inhibitors. *Antiviral Res.* 2013;98(2):174–185. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.014>.
44. Hayden F.G., de Jong M.D. Emerging Influenza Antiviral Resistance Threats. *J Infect Dis.* 2011;203(1):6–10. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq012>.
45. Torres A., Loeches I.M., Sligl W., Lee N. Severe Flu Management: A Point of View. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):153–162. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05868-8>.
46. Rech M.A. Oseltamivir for All: Should It Become an Over-the-Counter Medication for Influenza Treatment? *Pharmacotherapy.* 2020;40(3):182–185. <https://doi.org/10.1002/phar.2370>.
47. Doll M.K., Winters N., Boikos C., Kraicer-Melamed H., Gore G., Quach C. Safety and Effectiveness of Neuraminidase Inhibitors for Influenza Treatment, Prophylaxis, and Outbreak Control: A Systematic Review of Systematic Reviews and/or Meta-Analyses. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(11):2990–3007. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx271>.
48. Lytras T., Mouratidou E., Andreopoulou A., Bonovas S., Tsiodras S. Effect of Early Oseltamivir Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Different Types of Influenza: A Multiseason Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):1896–1902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz101>.
49. Arutyunov G.P., Ershov F.I., Karpova L.S., Maleev V.V., Martynov V.A., Midikari A.S. et al. *Influenza in Adults*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. 72 p. (In Russ.) Available at: <https://nnoi.ru/uploads/files/Gripp2017.pdf>.

Информация об авторе:

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; natalia.lazareva@gmail.com

Information about the author:

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; natalia.lazareva@gmail.com

Однофотонная эмиссионная томография легких в диагностике коагулопатии у пациентов в постковидном периоде

В.П. Золотницкая✉, <https://orcid.org/0000-0002-7982-3805>, zolotnitskaja68@yandex.ru

О.Н. Титова, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titova-on@mail.ru

Н.А. Кузубова, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

А.П. Литвинов, <https://orcid.org/0000-0002-7095-1413>, apetrovich@me.com

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

Резюме

Введение. Воздействие SARS-CoV-2 приводит к повреждению, дисфункции микроциркуляторного звена легких. Развитие васкулита, повышение проницаемости стенки сосуда, изменение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза приводят к развитию тромбозов/тромбоэмболии и геморрагиям. Оптимальным для оценки изменений микроциркуляции в легких пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию, является выполнение однофотонной эмиссионной томографии легких, т. к. КТ-ангиография позволяет выявлять эти грозные осложнения только в крупных сосудах легких.

Цель работы. Оценить изменения в микроциркуляторном русле легких у пациентов с развитием постковидного синдрома и возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике тромбозов, тромбозов и геморрагий.

Материал и методы. Проанализированы данные радиологических исследований, выполненных 138 пациентам в постковидном периоде, направленных на обследование для оценки изменений кровообращения в легких и выявления осложнений заболевания (тромбозов, тромбозов, геморрагий).

Результаты. У пациентов, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в легкой форме, мы выявляли изменения микроциркуляции, наиболее характерные для проявлений васкулита, и мелкие локальные дефекты кровотока, близкие к треугольной форме (микротромбозы), что коррелировало с повышением фибриногена ($4,32 \pm 0,21$ г/л) ($r_s = 0,97$; $p = 0,001$). Признаки микротромбозов, ТЭЛА были выявлены у 35,9% пациентов среднеяжелого течения, не получавших антикоагулянтную терапию (или она была назначена на 10–12-й день заболевания), и у 67,2% пациентов тяжелого и крайне тяжелого течения, получавших антикоагулянтную терапию в период болезни. Признаки посттромботических изменений выявлены у 16 пациентов (59,2%) в позднем постковидном периоде, что коррелировало в высокой степени ($r_s = 0,81$; $p = 0,03$) с повышением уровня фибриногена ($4,5 \pm 1,9$ мг/л).

Выводы. Степень выраженности нарушений микроциркуляции в легких зависит от тяжести течения заболевания и сроков постковидного периода. Признаки тромбозов мелких ветвей/тромбозов выявляются в раннем постковидном периоде. У пациентов, перенесших COVID-19 с развитием тромбозов, выявляются признаки перенесенной ТЭЛА и формируются зоны локального пневмосклероза.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2, дисфункция эндотелия, микроциркуляция, тромбоз, тромбоз, геморрагия, лучевая диагностика

Для цитирования: Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Литвинов А.П. Однофотонная эмиссионная томография легких в диагностике коагулопатии у пациентов в постковидном периоде. *Медицинский совет.* 2021;(16):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-110-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Single-photon emission tomography of the lungs in the diagnosis of coagulopathy in patients in the postcovid period

Valentina P. Zolotnitskaya✉, <https://orcid.org/0000-0002-7982-3805>, zolotnitskaja68@yandex.ru

Olga N. Titova, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titova-on@mail.ru

Nataliya A. Kuzubova, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Andrey P. Litvinov, <https://orcid.org/0000-0002-7095-1413>, apetrovich@me.com

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

Abstract

Introduction. Exposure to SARS-CoV-2 leads to damage and dysfunction of the microvasculature of the lungs. The development of vasculitis, an increase in the permeability of the vessel wall, changes in the vascular-platelet and coagulation hemostasis, lead

to the development of thrombosis / thromboembolism and hemorrhages. Single-photon emission tomography of the lungs is optimal for assessing changes in microcirculation in the lungs of patients with COVID-19 infection, since CT angiography can detect these formidable complications only in the large vessels of the lungs.

Objective of the work. To assess changes in the microvasculature of the lungs in patients with the development of postcovid syndrome and to assess the possibilities of single photon emission computed tomography in the diagnosis of thromboembolism, thrombosis and hemorrhages.

Material and methods. The data of radiological studies performed in 138 patients in the postcovid period were analyzed, directed for examination to assess changes in blood circulation in the lungs and identify complications of the disease (thromboembolism, thrombosis, hemorrhages).

Results. In patients who underwent an infection caused by the SARS-CoV-2 virus in a mild form, we identified changes in microcirculation most characteristic of manifestations of vasculitis and small local blood flow defects close to a triangular shape (microthrombosis), which correlated with an increase in fibrinogen (4.32 ± 0.21 g/L) ($r_s = 0.97$; $p = 0.001$). Signs of microthrombosis, pulmonary embolism were detected in 35.9% of moderately severe patients who did not receive anticoagulant therapy or was prescribed it on day 10–12 of illness, and in 67.2% of severe and extremely severe patients who received anticoagulant therapy during the illness. Signs of postthromboembolic changes were detected in 16 patients (59.2%) in the late postcovid period, which correlated to a high degree ($r_s = 0.81$; $p = 0.03$) with an increase in the level of fibrinogen (4.5 ± 1.9 mg/L).

Conclusions. The severity of microcirculation disorders in the lungs depends on the severity of the disease and the timing of the postcovid period. Signs of small branch thromboembolism / thrombosis are detected in the early postcovid period. In patients who have undergone COVID-19 with the development of thrombosis, signs of postponed pulmonary embolism are revealed and zones of local pneumosclerosis are formed.

Keywords: SARS-CoV-2 virus, endothelial dysfunction, microcirculation, thrombosis, thromboembolism, hemorrhage, ray diagnosis

For citation: Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Litvinov A.P. Single-photon emission tomography of the lungs in the diagnosis of coagulopathy in patients in the postcovid period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-110-117>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, имеет разнообразные клинические проявления, большинство из которых определяются тропностью вируса к различным рецепторам, таким как внеклеточная матриксная металлопротеиназа CD147, известная как базигин [1], дипептидилпептидаза-4 (ДПП4, CD26) [2], сериновая протеаза TMPRSS2 [3, 4]. Однако основным рецептором для проникновения вируса в клетку считается ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ2) [5], широко представленный на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Воздействие SARS-CoV-2 приводит к повреждению эндотелия, дисфункции микроциркуляторного русла легких [6–8]. Дисфункция эндотелия, периваскулярное воспаление сопровождаются развитием васкулита, повышением проницаемости стенки сосуда, изменением сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, приводят к развитию тромбозов «in situ» и тромбозов [9–11]. Дисбаланс коагуляционного гемостаза, угнетение тромбоцитопоэза в результате прямого действия SARS-CoV-2 на клетки мегакариоцитарного ряда, влияние провоспалительных цитокинов, разрушение тромбоцитов иммунной системой, тромбоцитопения как результат потребления тромбоцитов в процессе тромбообразования вследствие развития множественного тромбоза сосудов и вовлечения тромбоцитов в этот процесс через стадию адгезии к эндотелию могут приводить к развитию геморрагий [12].

Компьютерно-томографическая ангиография позволяет выявлять эти грозные осложнения, развивающиеся в острую стадию инфекционного процесса в крупных сосудах легких, однако, поскольку изменения могут затрагивать микроциркуляторное русло, ее возможности крайне ограничены, и мы можем опираться только на косвенные компьютерно-томографические признаки тромбозов ветвей легочной артерии [13–18]. Оптимальным для оценки изменений микроциркуляции в легких пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию, является выполнение однофотонной эмиссионной томографии легких, позволяющей визуализировать нарушения перфузии легочной ткани [19]. Особое значение это исследование приобретает у пациентов с тяжелым постковидным синдромом, у пациентов, длительное время находившихся в условиях реанимационного отделения. В существующей литературе на данный момент имеется очень небольшое количество работ, посвященных этой тематике, что делает выполнение однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) легких актуальным, т. к. именно этот метод исследования дает важную клиническую информацию о состоянии кровообращения в паренхиме легких. Также возможно оценить отдаленные результаты влияния вируса на состояние сосудистой системы легких, что представляется актуальным, поскольку может повлиять на последующую лечебную тактику и прогнозировать исход заболевания.

Цель работы: оценить изменения в микроциркуляторном русле легких у пациентов с развитием постковидного синдрома и оценить возможности ОФЭКТ в диагностике тромбозов, тромбозов и геморрагий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашей работе были проанализированы данные ОФЭКТ-исследований, выполненных 138 пациентам в постковидном периоде, направленных на обследование для оценки изменений кровообращения в легких и выявления осложнений заболевания (тромбоэмболия, тромбозы, геморрагии). Все пациенты не имели в анамнезе заболеваний легких. Средний возраст составил $57,9 \pm 15,6$ года (мужчин – 57, женщин – 81). Согласно визуальной эмпирической шкале оценки объема поражения легочной паренхимы по результатам МСКТ больные были разделены на 4 группы: КТ I-22; КТ II-39; КТ III-41; КТ IV-36 пациентов. Критерием включения в работу было заболевание COVID-19.

У всех пациентов оценивались результаты комплексного лучевого исследования – рентгенологического исследования органов грудной клетки, компьютерной томографии (МСКТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и результаты лабораторного теста – Д-димер (маркер активации гемокоагуляционных способностей крови) и другие показатели коагуляционного гемостаза (фибриноген, протромбиновый индекс).

Лучевые методы диагностики применялись строго по показаниям и по назначению лечащего врача, также больными или их законными представителями подписывалось информированное согласие на проведение исследования.

Основной задачей радиологического исследования легких у больных являлось выявление тромбоэмболии легочной артерии мелких ветвей, в т. ч. скнтиграфических признаков перенесенной ТЭЛА или thrombosis in situ; а также выявление степени изменений микроциркуляции на фоне перенесенной коронавирусной инфекции.

Радиологическое исследование (ОФЭКТ) проводили на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA). Пациенту в положении сидя внутривенно вводили радиофармацевтический препарат (РФП) в дозе 1,0–1,5 мБк на 1 кг веса. Обследование проводили в положении лежа в течение 10–12 мин по программе Lung Spect, в положении детекторов 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 сек на угол. Обработка исследования проводилась с использованием высококачественного фильтра Fugue, трансформации по методу Henning. Для автоматической обработки информации скнтиграфического исследования использовали компьютерную программу «Анализатор изображений перфузионной скнтиграфии легких (LungScintAnalyser)» [20], позволяющую получать информацию о степени изменения кровотока в процентах к норме. Расчет показателей накопления радиофармпрепарата проводился в 50 участках каждого легкого. При анализе результатов компьютерной обработки учитывалась интенсивность накопления γ -квантов радиофармпрепарата на скнтиграмме при удалении от нормы: снижение отмечалось синим цветом, а повышение – красным. Границы нормы в пре-

делах от 0,85 до 1,15. Гипоперфузия – от 0,3 до 0,7, гиперперфузия от 1,3 и выше. Значения, меньшие 0,3, принимались как дефект накопления.

Статистический анализ. Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica-10. Характеристики обследованных групп были проанализированы методами описательной статистики и представлены как среднее арифметическое выборки – M , m – ошибка среднего. Анализ взаимосвязей между показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), при $r_s > 0,7$ связь оценивалась как сильная, при r_s от 0,3 до 0,7 – средней силы и как слабая при $r_s < 0,3$.

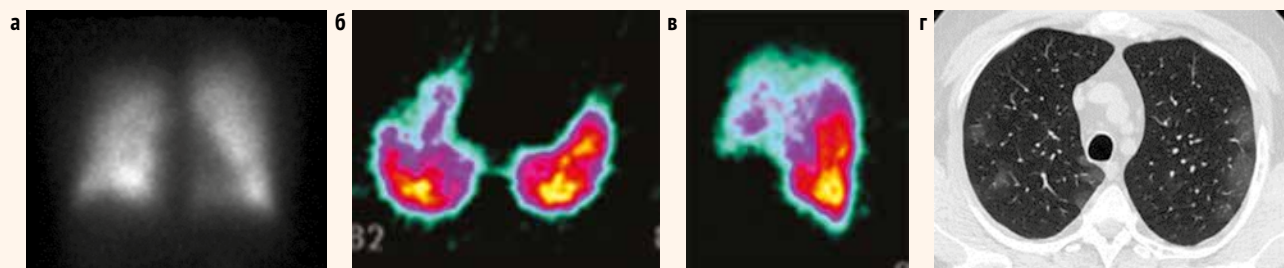
РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты поступали на обследование с изменениями показателей коагулограммы крови и с клиническими жалобами на непродуктивный кашель, слабость и одышку при физической нагрузке. Пациенты, перенесшие инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в легкой форме ($n = 22$), поступали на обследование в разные сроки постковидного периода (через 1–12 мес. после «выздоровления»). В период болезни антикоагулянтную терапию пациенты не получали. В раннем постковидном периоде (1–3 мес. после «выздоровления») у пациентов с легким течением заболевания ($n = 13$) показатели микроциркуляции были в пределах нормы ($95,5 \pm 2,7\%$). При выполнении радиологического обследования у большинства пациентов мы отмечали максимальное количество зон гиперперфузии, с коэффициентом накопления более 1,5 (рис. 1), располагающихся в легочной ткани без КТ-изменений ($r_s = 0,96$; $p < 0,001$), что может быть объяснено развитием внутрилегочного шунтирования. При увеличении сроков постковидного периода у обследуемых пациентов клинические проявления перенесенного заболевания уменьшались, по данным КТ-исследования полностью исчезали изменения в паренхиме легких. При проведении радиологического исследования в зонах гиперперфузии качественно отличался процент накопления РФП ($129,1 \pm 10,7\%$), что приближается к показателям нормы.

У пациентов с сохраняющимися клиническими жалобами, без изменений в паренхиме легких по данным КТ, через 9 мес. ($n = 3$) и 11 мес. ($n = 4$) мы отмечали снижение микроциркуляции до $84,8 \pm 2,7\%$ и $81,5 \pm 2,3\%$ соответственно, т. е. мы отмечали общую тенденцию к снижению микроциркуляции у наблюдаемых пациентов с сохраняющимися клиническими проявлениями. У пациентов, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в легкой форме, мы выявляли изменения микроциркуляции, наиболее характерные для проявлений васкулита, т. е. характерные участки сниженной перфузии, и мелкие локальные дефекты кровотока, близкие к треугольной форме, что можно расценивать как проявления микротромбозов (рис. 1б, в), что коррелировало ($r_s = 0,97$; $p = 0,001$) с повышением фибриногена ($4,32 \pm 0,21$ г/л). Подобные изменения мы выявили у 7 пациентов (33,3%).

● **Рисунок 1.** Наблюдение пациентки С. с перенесенной новой коронавирусной инфекцией в легкой форме. Степень выраженности изменений – КТ-1

● **Figure. 1.** Observation of patient S. with a new mild coronavirus infection. The severity of the changes is -KT-1



Д	Правое легкое					Левое легкое					
	1,107933116	0,945870923	1,006933116	0,945870923	0,820325796	0,98245614	0,805798005	1,067961165	0,827458852	0,955870923	
	0,894563333	0,905880755	0,883333333	0,905880755	0,1016239039	1,169080498	0,820325796	0,840149146	0,832870161	1,015246976	
	1,003696858	0,777970512	0,719430605	0,831672285	1,067961165	1,234249122	0,752244406	0,70490081	0,940239551	0,976395349	
	0,914275065	0,775717157	0,728497301	0,760501637	1,015246976	1,183073131	0,745201482	0,714774282	1,357849059	0,718497301	
	0,806338028	0,793978038	0,726182363	0,793489264	0,815866	1,067961165	0,819486705	0,792588137	1,296879643	0,735761824	
	0,72266384	0,767875951	0,823352062	0,976395349	1,094919131	1,198916409	1,016239039	0,901728703	0,91543018	0,823352062	
	0,878806241	0,864070085	0,975614162	1,148652796	1,397982769	1,344905905	1,108705882	0,90702452	0,935959456	0,781866197	
	0,792588137	1,012098857	1,1277394	1,233953555	1,42077728	1,596899225	1,295417497	0,976437588	1,107602031	1,198508854	
	0,546106195	0,982119423	1,02363478	1,181244122	1,462022971	1,6562249	1,472298294	1,391548868	1,584874975	1,702058874	
	0,585622318	0,929239528	0,944044503	1,038274182	1,278307509	1,430936368	1,294404807	1,429992893	1,745984533	1,976923077	
среднее	0,825259313	0,875482123	0,895876163	0,981593487	1,138964864	0,94343519	1,286470286	1,013012191	1,154514844	1,088448144	1,10303121

Примечание. а – ОФЭКТ легких, выполненная через 1,5 мес. после «выздоровления». Сцинтиграмма легких в прямой проекции. Выявлено диффузно-неравномерное распределение РП по легочным полям. Микроциркуляция снижена в проекции верхней доли правого легкого; б – ОФЭКТ легких, аксиальный срез ОФЭКТ, в проекции S10 неправильной формы дефект перфузии, в проекции S8 выявлен субсегментарного уровня близкий к треугольной форме дефект перфузии с частично восстановленным кровотоком; в – ОФЭКТ легких, левая боковая проекция. Микроциркуляция неравномерно снижена в проекции S1 + 2, S3; в проекции S5 выявлен субсегментарного уровня близкий к треугольной форме дефект перфузии с частично восстановленным кровотоком; г – КТ органов грудной полости, выполненная в период заболевания. Выявлены изменения по типу «матового стекла», 14% поражения легочной паренхимы; д – компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 1,5 мес. после «выздоровления» (средние значения микроциркуляции – 94% к норме справа; 110% – слева). Выявляется множество зон гиперперфузии, с коэффициентом более 1,3–1,5 и участки со сниженным кровотоком с коэффициентом накопления 0,5–0,6.

Annotation. а – SPECT of the lungs, performed 1,5 months after "recovery". Scintigram of the lungs in the aperture projection. Revealed diffusely uneven distribution of RP in the pulmonary fields. Microcirculation is reduced in the projection of the upper right lobe; б – SPECT of the lungs, axial section of SPECT, in the S10 projection of an irregularly shaped perfusion defect, in the S8 projection there was a sub-segmental level of a perfusion defect close to a triangular shape with partially restored blood flow; в – SPECT of the lungs, left lateral projection. Microcirculation is unevenly reduced in the projection S1 + 2, S3; In the S5 projection, a sub-segmental level, a perfusion defect similar to a triangular shape, with partially restored blood flow was revealed; г – CT scan of the chest cavity, performed during the period of the disease. Changes of the "frosted glass" type were revealed, 14% of the lesion of the pulmonary parenchyma; е – computer processing of the results of SPECT of the lungs 1.5 months after "recovery" (mean values of microcirculation -94% to the norm on the right; 110% – on the left). There are many areas of hyperperfusion with a coefficient of more than 1.3–1.5 and areas with reduced blood flow with an accumulation coefficient of 0.5–0.6.

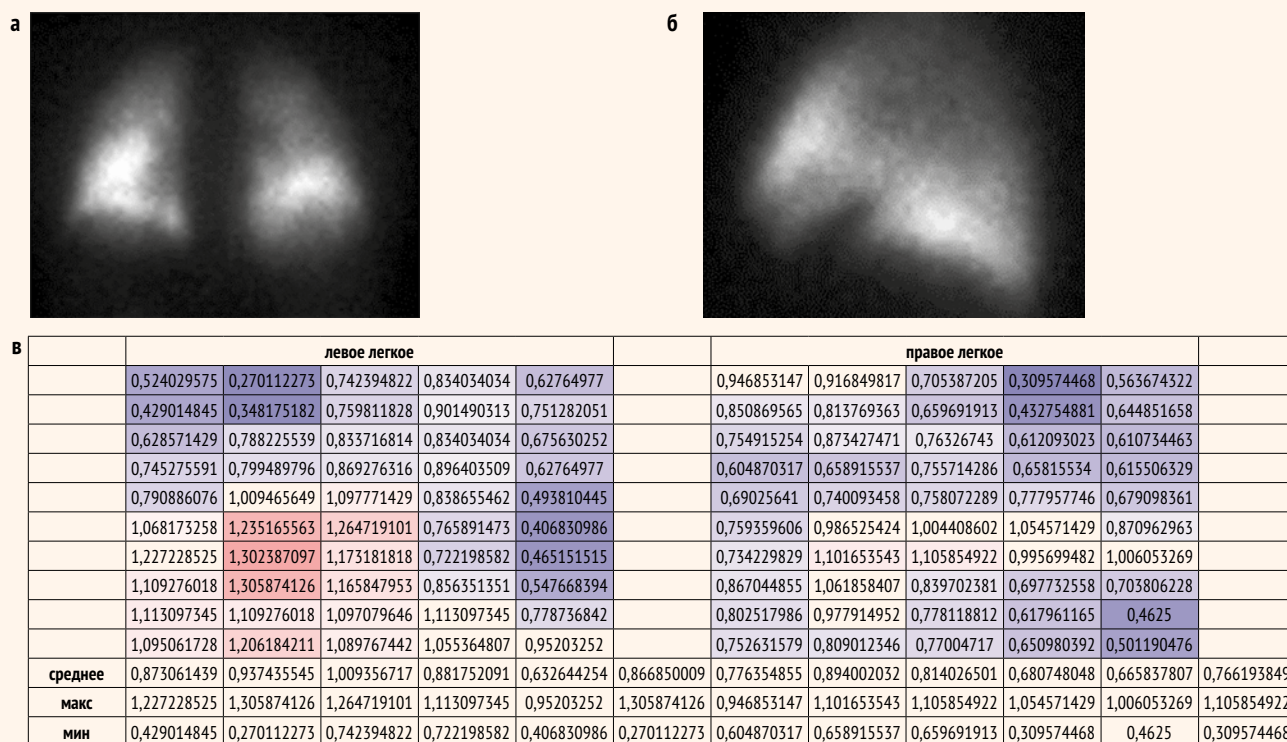
Однако мы не отмечали нарушений кровотока, характерных для тромбоэмболии легочной артерии (треугольной формы дефектов перфузии сегментарного и субсегментарного уровня).

В проведенных исследованиях пациентов среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у 59,5% (n = 69) на фоне текущего васкулита (рис. 2а), что подтверждалось результатами компьютерного расчета дефицита перфузии (рис. 2в), мы выявляли признаки ТЭЛА (микротромбозов), проявляющиеся треугольной формой дефектами перфузии сегментарного и субсегментарного уровня (рис. 2б). Выявление треугольной формы дефектов накопления РП коррелировало ($r_s = 0,87$; $p = 0,003$) с повышением уровня Д-димера (1660 ± 210 нг/мл). Признаки микротромбозов, ТЭЛА были выявлены у 14 пациентов (35,9%) среднетяжелого течения, не получавших антикоагулянтную терапию, или ее назначали на 10–12-й день заболевания. Все обследуемые пациенты тяжелого и крайне тяжелого течения получали антикоагулянтную терапию, у 37 (67,2%) из них были выявлены признаки

ТЭЛА/микротромбозов, что достоверно чаще ($p < 0,05$, $r_s = 0,8$) по сравнению с больными с более легким течением заболевания. Кроме этого, подобные изменения мы достоверно ($p < 0,05$) чаще наблюдали у пациентов, направленных на обследование в первые 3 мес. «выздоровления». Признаки посттромбоэмболических изменений (мелкие дефекты перфузии треугольной формы с частично восстановленным кровотоком) были выявлены у 16 пациентов (59,2%) в позднем постковидном периоде (через 6–12 мес. после «выздоровления») (n = 27). Выявление мелких субсегментарного уровня дефектов микроциркуляции треугольной формы, с частично восстановленным кровотоком (мы расценивали как последствия перенесенных тромбозов) коррелировало в высокой степени ($r_s = 0,81$; $p = 0,03$) с повышением уровня фибриногена ($4,5 \pm 1,9$ мг/л).

У 3 пациенток были выявлены признаки кровоизлияний, что проявлялось локальными участками гиперперфузии (рис. 3б) на фоне общего снижения микроциркуляции (рис. 3в). При выполнении МСКТ (рис. 3а) определялись

- **Рисунок 2.** Наблюдение пациентки Л., 46 лет. Болела в декабре COVID-19 в среднетяжелой форме, КТ-2
 ● **Figure 2.** Case of patient L., 46 years old. She was ill in December with COVID-19 in a moderate-severe form, CT-2



Примечание. а – ОФЭКТ легких, задняя проекция, выполнено через 3 мес. от начала заболевания; б – ОФЭКТ легких, левая боковая проекция, выявлен треугольной формы дефект перфузии в проекции S8; в – компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 3 мес. после выздоровления (средние значения микроциркуляции – 86% к норме справа; 76% – слева). Выявляется множество зон гипоперфузии, соответствующее от 27 до 70% от нормы.
 Annotation. а – SPECT of the lungs, posterior projection, performed 3 months after the onset of the disease; б – SPECT of the lungs, left lateral projection, revealed a triangular perfusion defect in the S8 projection; в – computer processing of the results of SPECT of the lungs 3 months after recovery (mean values of microcirculation – 86% to the norm on the right; 76% – on the left). There are many areas of hypoperfusion, corresponding from 27 to 70% of the norm.

участки изменений по типу «матового стекла». Больные предъявляли жалобы на общую слабость и одышку. В анализах крови отмечено сохранение низкого уровня тромбоцитов (менее 100 тыс/мкл).

ОБСУЖДЕНИЕ

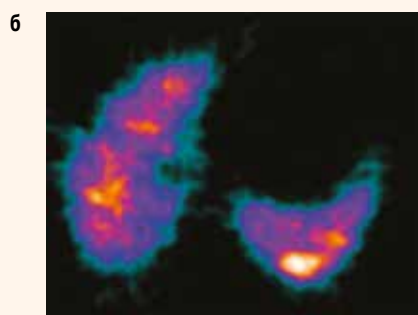
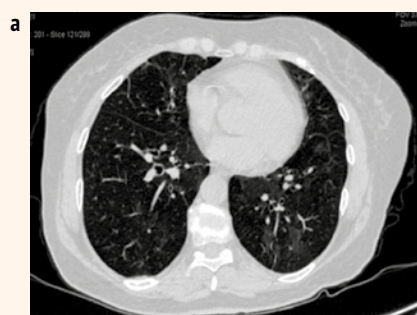
Развитие ТЭЛА/тромбозов при COVID-19 у пациентов, ранее не имевших сопутствующей патологии, может быть связано не только с традиционным фактором развития венозного тромбоза (длительная иммобилизация), но и с усилением внутрилегочного тромбообразования. Вместе с тем повышение только уровня D-димера у пациентов с COVID-19 не может использоваться в качестве доказательства тромботических осложнений. В проведенных исследованиях [21, 22] уровень D-димера у пациентов с тяжелым течением заболевания при поступлении в стационар был значительно выше по сравнению с больными легкого течения. По данным М. Levy et al. и С. Lodigiani et al., у 46% тяжелых больных отмечалось увеличение концентрации D-димера более 0,5 мг/л [23, 24]. По нашим данным, увеличение концентрации D-димера наблюдалось у 59,5% тяжелых больных. Для оценки вероятности ТЭЛА у пациентов при COVID-19 необходима комплексная оценка клинической картины (ухудшение респираторных симптомов, нарастание

гипоксемии, нестабильность гемодинамики) и данных лабораторного обследования [25].

Поводом для назначения КТ-ангиографии для выявления ТЭЛА является клиническое подозрение на наличие венозных тромбоэмболических осложнений и/или значительное повышение D-димера [26]. В проведенном исследовании I. Leonard-Lorant et al. у 106 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией признаки ТЭЛА были выявлены в 32 (30%) случаях, тогда как при клиническом подозрении на ТЭЛА диагноз был подтвержден в 22 из 34 случаев [27]. Полученные результаты в целом схожи с полученными нами данными, т. к. все пациенты обследовались с учетом клинического подозрения на развитие тромбоэмболии/тромбозов.

Тромбоцитопения развивается при многих инфекционных заболеваниях, в т. ч. вызванных вирусами. Один из механизмов, который при этом рассматривается, – взаимодействие вирусов с рецепторами тромбоцитов (цитомегаловирус с TLR2, ротавирус с GPIa/IIb, аденовирус с GPIIb/IIIb, вирус гепатита С с GPVI и др.) [28]. Последствием такого взаимодействия является активация тромбоцитов, в т. ч. циркулирующих, активация системы гемостаза и т. д. При инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у значительной части (70–90%) больных, поступающих в стационар в тяжелом состоянии, отмечается умеренное снижение числа тромбоци-

- **Рисунок 3.** Наблюдение пациентки П., 75 лет. Болела в январе COVID-19 в среднетяжелой форме, КТ-2
 ● **Figure 3.** Observation of patient P., 75 years old. She was sick in January of COVID-19 in moderate to severe form, CT-2



В	Правое легкое					Левое легкое				
	0,562056738	0,645833333	0,626019576	0,99722415	1,125237192	0,895989975	0,876870324	1,002987304	0,995741056	0,967409949
	0,747155499	0,541963982	0,738643068	0,850876002	1,021759117	0,669248905	0,523340627	0,621962954	1,061812779	1,11965812
	0,621072089	0,648019659	0,768469751	0,73296204	0,737326358	0,520347036	0,407409889	0,480625425	0,873853211	0,964966195
	0,803950801	0,778640599	0,857644531	0,663670163	0,498865927	0,610188989	0,438825906	0,473568497	0,715214773	0,928050398
	0,890610329	0,853630889	0,800236246	0,529117161	0,44422473	0,783293644	0,59478767	0,516054409	0,721127125	0,897860137
	0,925278219	0,910883558	0,825590425	0,513837209	0,575069433	0,769091847	0,792465086	0,593313606	0,754383907	0,830769231
	1,011210423	1,056804866	0,949286488	0,543239428	0,670308888	0,684295912	0,709960784	0,60212061	0,717423635	0,867761452
	1,102718567	1,41342678	1,182706051	0,624405019	0,792725461	0,674787745	0,523999275	0,475829827	0,72914881	0,834109972
	1,229030339	1,800289855	1,484139818	0,773612791	0,939607262	0,586345382	0,510216979	0,511931905	0,733177475	0,858090863
	1,584139818	1,359876543	1,282068063	1,062978427	1,00238379	0,699430936	0,668419076	0,739161336	1,229030339	1,201831502
среднее	0,947722282	1,000937006	0,951480402	0,729192239	0,780750816	0,689302037	0,604629562	0,601755587	0,858491311	0,947050782
					0,882016549					0,740245856

Примечание. а – МСКТ легких, аксиальный срез, выполнено через 3 мес. от начала заболевания. Определяются остаточные изменения – единичные зоны «матового стекла». б – ОФЭКТ легких, выполнено через 3 мес. от начала заболевания. Аксиальный срез. Выявлен локальный участок гиперперфузии (указано стрелкой).

в – компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких прямой проекции через 3 мес. после выздоровления (средние значения микроциркуляции – 88% к норме справа; 74% – слева). Определяется значительное количество участков с гипоперфузией (40–69% от нормы).

Annotation. а – MDCT of the lungs, axial section, performed 3 months after the onset of the disease. Residual changes are determined - single zones of "frosted glass"; б – SPECT of the lungs, performed 3 months after the onset of the disease. Axial slice. Identified a local area of hyperperfusion (indicated by an arrow); в – computer processing of the results of SPECT of the lungs of direct projection 3 months after recovery (mean values of microcirculation -88% to the norm on the right; 74% – on the left). A significant number of areas with hypoperfusion are determined (40–69% of the norm).

тов (100–150 × 10⁹/л) [29], не приводящее к развитию кровотечений, и только у 2% заболевших может отмечаться развитие геморрагии [12]. В нашем исследовании только у 3 обследуемых пациентов были выявлены признаки геморрагии, что в целом соответствует данным мировой литературы.

Таким образом, неоспоримым фактом является то, что у пациентов, перенесших COVID-19, происходят системные нарушения микроциркуляции с наиболее яркой картиной происходящих изменений в системе легочной артерии. И частота возникновения тромбоэмболии/микротромбозов у пациентов в постковидном периоде, особенно на его раннем этапе, оказалась высокой.

ВЫВОДЫ

Степень выраженности нарушений микроциркуляции в легких зависит от тяжести течения заболевания и сроков постковидного периода.

Признаки тромбоэмболии мелких ветвей/тромбозов выявляются в раннем постковидном периоде.

У пациентов, перенесших COVID-19 с развитием тромбозов, выявляются признаки перенесенной ТЭЛА и формируются зоны локального пневмосклероза.

Поступила / Received 10.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2021

Принята в печать / Accepted 03.10.2021

Список литературы

- Ulrich H., Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16(3):434–440. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>.
- Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495(7440):251–254. <https://doi.org/10.1038/nature12005>.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Baratchian M., McManus J., Berk M., Nakamura F., Erzurum S., Baraghan M. et al. No evidence that androgen regulation of pulmonary
- TMPRSS2 explains sex-discordant COVID-19 outcomes. *bioRxiv.* 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.051201v1>.
- Kai H., Kai M. Interactions of Coronaviruses With АПФ2, Angiotensin II, and RAS Inhibitors-Lessons From Available Evidence and Insights Into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(7):648–654. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>.
- Huertas A., Montani D., Savale L., Pichon J., Tu L., Parent F. et al. Endothelial Cell Dysfunction: A Major Player in SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001634. <https://doi.org/10.1183/13993003.01634-2020>.
- Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>.
- Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>.

9. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Елыкомов В.А. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия*. 2020;5:25–34. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25-34>.
10. Hunt B., Retter A., McClintock C. *Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19*. 2020. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf>.
11. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
12. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5): 645–657. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>.
13. Устюжанин Д.В., Белькинд М.Б., Гаман С.А., Шария М.А., Терновой С.К. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы COVID-центра на базе НИИЦ кардиологии. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(2):27–38. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38>.
14. Agricola E., Beneduce A., Esposito A., Ingallina G., Palumbo D., Palmisano A. et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):1792–1808. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.017>.
15. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
16. Петриков С.С., Попова И.Е., Муслимов Р.Ш., Попугаев К.А., Кислухина Е.В., Коков Л.С. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у больных COVID-19 в условиях динамического наблюдения. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(2):14–26. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26>.
17. Гаврилов П.В., Лукина О.В., Смолникова У.А., Коробейников С.В. Рентгенологическая семиотика изменений в легких, связанных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(2):29–36. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-29-36>.
18. Лобанов М.Н., Бронов О.Ю., Абович Ю.А., Ледикова Н.В., Туравилова Е.В., Морозов С.П., Камынина Н.Н. Дифференциальная диагностика изменений в легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и заболеваниях невирусной этиологии на примере клинических случаев по данным компьютерной томографии в условиях амбулаторных КТ-центров. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;55(5):395–405. <https://doi.org/10.15690/vramn1429>.
19. Амосов В.И., Золотницкая В.П. Кровообращение в легких: лучевые методы диагностики изменений микроциркуляции в малом круге. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018;18(1):5–16. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-1-5-16>.
20. Золотницкая В.П., Тишков А.В., Амосов В.И. *Способ количественного определения накопления радиофармпрепарата при радионуклидном исследовании перфузии легких*. Патент RU 2629044 C1, 24.08.2017. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38269530>.
21. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
22. Wang Y., Lu X., Chen H., Chen T., Su N., Huang F. et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1430–1434. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>.
23. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
24. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
25. Bompard F., Monnier H., Saab I., Tordjman M., Abdoul H., Fournier L. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001365. <https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>.
26. Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.Я., Дженина О.В., Барганджия А.Б., Цаплин С.Н. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. *Амбулаторная хирургия*. 2020;(3–4):36–51. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51>.
27. Leonard-Lorant I., Delabranche X., Severac F., Helms J., Pauzet C., Collange O. et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189–E191. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>.
28. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;5:649. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00649>.
29. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575–e582. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).

References

1. Ulrich H., Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep*. 2020;16(3):434–440. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>.
2. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251–254. <https://doi.org/10.1038/nature12005>.
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
4. Baratchian M., McManus J., Berk M., Nakamura F., Erzurum S., Baraghan M. et al. No evidence that androgen regulation of pulmonary TMPRSS2 explains sex-discrepant COVID-19 outcomes. *bioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.051201v1>.
5. Kai H., Kai M. Interactions of Coronaviruses With APF2, Angiotensin II, and RAS Inhibitors-Lessons From Available Evidence and Insights Into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(7):648–654. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>.
6. Huertas A., Montani D., Savale L., Pichon J., Tu L., Parent F. et al. Endothelial Cell Dysfunction: A Major Player in SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001634. <https://doi.org/10.1183/13993003.01634-2020>.
7. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389–391. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>.
8. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>.
9. Vorob'yev P.A., Momot A.P., Zaytsev A.A., Yelykomov V.A., Sychev D.A., Yelykomov V.A., et al. Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. *Terapiya = Therapy*. 2020;5:25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25-34>.
10. Hunt B., Retter A., McClintock C. *Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19*. 2020. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf>.
11. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
12. Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2020;30(5):645–657. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>.
13. Ustyuzhanin D.V., Belkind M.B., Gaman S.A., Shariya M.A., Ternovoy S.K. CT findings of coronavirus disease: results by experience of the COVIDCenter in the national medical research center of cardiology. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(2):27–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38>.
14. Agricola E., Beneduce A., Esposito A., Ingallina G., Palumbo D., Palmisano A. et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):1792–1808. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.017>.
15. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
16. Petrikov S.S., Popova I.E., Muslimov R.Sh., Popugayev K.A., Kislukhina E.V., Kokov L.S. Computer tomography in assessing and monitoring the degree of lung injury due to COVID-19. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(2):14–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26>.
17. Gavrilov P.V., Lukina O.V., Smolnikova U.A., Korobejnikov S.V. X-ray semiotics of changes in lungs associated with new coronavirus infection (COVID-19). *Lučevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;11(2):29–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-29-36>.
18. Lobanov M.N., Bronov O.Y., Abovich Y.A., Ledikhova N.V., Turavilova E.V., Morozov S.P., Kamynina N.N. Differential Diagnosis of Lungs Lesions in a New Coronavirus Infection COVID-19 and Diseases of Non-Viral Etiology on the Clinical Cases by Computed Tomography Scans

- in Outpatient CT Centers. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;(55):395–405. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1429>.
19. Amosov V.I., Zolotnitskaya V.P. Blood circulation in the lungs: radiologic methods of diagnosing microcirculation changes in the small circle of circulation. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2019;18(1):5–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-1-5-16>.
 20. Zolotnitskaya V.P., Tishkov A.V., Amosov V.I. *Method of quantitative determination of accumulation of radiopharmaceutical during radionuclide examination of pulmonary perfusion*. Patent RU 2629044 C1, 24.08.2017. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38269530>.
 21. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 22. Wang Y., Lu X., Chen H., Chen T., Su N., Huang F. et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1430–1434. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>.
 23. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
 24. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
 25. Bompard F., Monnier H., Saab I., Tordjman M., Abdoul H., Fournier L. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001365. <https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>.
 26. Lobastov K.V., Schastlivtsev I.V., Porembskaya O.Ya., Dzhennina O.V., Bargandzhiya A.B., Tsaplin S.N. COVID-19-associated coagulopathy: review of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention. *Ambulatsionnaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2020;(3–4):36–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51>.
 27. Leonard-Lorant I., Delabranche X., Severac F., Helms J., Pauzet C., Collange O. et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189–E191. <https://doi.org/10.1148/radiol.20201561>.
 28. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;(5):649. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00649>.
 29. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575–e582. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).

Информация об авторах:

Золотницкая Валентина Петровна, д.б.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; zolotnitskaja68@yandex.ru

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titova-on@mail.ru

Кузубова Наталия Анатольевна, д.м.н., заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kuzubova@mail.ru

Литвинов Андрей Петрович, ассистент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; apetrovich@me.com

Information about the authors:

Valentina P. Zolotnitskaya, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientific Researcher and Scientific Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; zolotnitskaja68@yandex.ru

Olga N. Titova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titova-on@mail.ru

Nataliya A. Kuzubova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director of the Scientific Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kuzubova@mail.ru

Andrey P. Litvinov, Assistant of the Department of Radiology and Radiation Medicine with X-ray and Radiological Departments, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; apetrovich@me.com

Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара

К.И. Карноух, <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>, ComeFl@yandex.ru

Н.Б. Лазарева✉, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

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

Резюме

Введение. Актуальные публикации свидетельствуют о том, что частота назначений антибактериальных препаратов пациентам, госпитализированным с COVID-19, многократно превышает уровень подтвержденной у них бактериальной инфекции. Такая тенденция может внести негативный вклад в проблему антибиотикорезистентности в будущем, что обуславливает важность мониторинга и изучения потребления антибиотиков у данной категории пациентов.

Цель. Оценить изменение потребления антибактериальных препаратов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в многопрофильном стационаре по сравнению с потреблением в допандемийном периоде с последующим анализом выявленных изменений.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Городскую клиническую больницу №4 г. Москвы в период с 27.04.2020 г. по 31.12.2020 г., а также медицинские карты пациентов, госпитализированных в то же лечебное учреждение за аналогичный период 2019 г. Были получены данные по использованию антибактериальных препаратов, которые были оценены с помощью АТС/DDD методологии и затем были подвергнуты дальнейшему анализу.

Результаты. Общий объем потребления антибактериальных препаратов на фоне пандемии COVID-19 вырос с 31,576 DDD/100 к/д до 220,609 DDD/100 к/д. Наиболее существенно вырос объем потребления макролидов: с 0,024 DDD/100 к/д до 147,898 DDD/100 к/д. Уровень потребления пенициллинов вырос с 2,346 DDD/100 к/д до 15,892 DDD/100 к/д, цефалоспоринов – с 11,78 DDD/100 к/д до 19,107 DDD/100 к/д, фторхинолонов – с 10,276 DDD/100 к/д до 25,535 DDD/100 к/д.

Заключение. На фоне пандемии COVID-19 потребление антибиотиков резко возросло. По данным о частоте бактериальных осложнений у пациентов с COVID-19 (не более 8%) необходим более рациональный подход к антибактериальной терапии у данной группы пациентов для снижения потенциального ухудшения проблемы антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: COVID-19, потребление антибиотиков, АТС/DDD-анализ, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара. *Медицинский совет.* 2021;(16):118–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-118-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the antibiotic consumption on the backdrop of the COVID-19 pandemic: hospital level

Konstantin I. Karnoukh, <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>, ComeFl@yandex.ru

Natalia B. Lazareva✉, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

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

Abstract

Introduction. According to available data, the frequency of prescribing antibacterial drugs to patients hospitalized with COVID-19 is many times higher than the level of bacterial infection recorded in them. This trend may make an extremely negative contribution to the problem of antibiotic resistance in the future, which makes it important to monitor and study the consumption of antibiotics in this category of patients.

Aim of the study. To estimate the change in the consumption of antibacterial drugs in patients hospitalized with COVID-19 in a multidisciplinary hospital compared with the consumption in the pre-pandemic period, and to conduct a subsequent analysis of the detected changes.

Materials and methods. This retrospective study, reviewed the medical records of patients hospitalized with COVID-19 in the Moscow city hospital No. 4 in the period from April 27 to December 31, 2020, as well as medical records of patients hospitalized in the same medical institution for the same period of 2019. Results of the use of antibacterial drugs were obtained. They were evaluated using the ATC/DDD methodology and then subjected to further analysis.

Results. Total consumption increased from 31,576 DDD/100 bed-days to 220,609 DDD/100 bed-days among the patients hospitalized with COVID-19. The level of consumption of macrolides increased most significantly – from 0.024 DDD/100 bed-days to 147.898 DDD/100 bed-days. The level of consumption of penicillins increased from 2,346 DDD/100 bed-days to 15,892 DDD/100 bed-days, cephalosporins – from 11.78 DDD/100 bed-days to 19,107 DDD/100 bed-days, fluoroquinolones – from 10,276 DDD/100 bed-days to 25,535 DDD/100 bed-days.

Conclusion. The consumption of antibiotics has increased dramatically on the backdrop of the COVID-19 pandemic. Based on the data of the frequency of bacterial complications in patients with COVID-19 (no more than 8%), a more rational approach to antibacterial therapy in this group of patients is needed to reduce the potential deterioration of the problem of antibiotic resistance.

Keywords: COVID-19, antimicrobial consumption, ATC/DDD-analysis, antimicrobial therapy, antimicrobial resistance

For citation: Karnoukh K.I., Lazareva N.B. Analysis of the antibiotic consumption on the backdrop of the COVID-19 pandemic: hospital level. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):118–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-118-128>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость к противомикробным препаратам является одной из ведущих глобальных проблем и входит в число десяти главных угроз, выявленных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г., поскольку ее уровень ключевым образом влияет на эффективную профилактику и лечение инфекций, уровень которых неуклонно растет по всему миру¹.

Одной из ведущих причин стремительного и повсеместного роста уровня антибиотикорезистентности является неправильное использование антибактериальных средств [1]. Как показывают имеющиеся данные, до 50% всех назначений антибиотиков в стационарах являются необоснованными, что вносит огромный негативный вклад в проблему устойчивости к противомикробным средствам [2–4]. При этом доказательная база того, что нерациональное применение антибиотиков может повышать селективное давление бактериальной устойчивости, увеличивается с каждым годом [5–7]. Основным способом решения проблемы ненадлежащего использования антибиотиков является внедрение в стационары специальных программ, включающих в себя мероприятия, направленные на повышенный контроль различных аспектов, связанных с назначением антибактериальных средств. Такие программы (ASP – Antimicrobial Stewardship Programme) широко зарекомендовали себя по всему миру. Об их эффективности говорят многочисленные систематические обзоры и метаанализы [8–11]. Данная стратегия также реализуется в некоторых стационарах в РФ в виде программы стратегии контроля антимикробной терапии (программа СКAT) [12].

Пандемия COVID-19 стала новым серьезным вызовом на пути рационального применения антибиотиков. 1 июня 2020 г. в ВОЗ снова обозначили угрозу устойчивости к противомикробным препаратам как «одну из самых насущных проблем нашего времени» и выразили обеспокоенность, что эта тенденция в дальнейшем будет усугубляться неправильным использованием антибиотиков во время пандемии COVID-19².

Обоснование лечения антибиотиками пациентов с COVID-19, по-видимому, основано на опыте бактериаль-

ной суперинфекции при гриппе, где в большинстве исследований сообщается о сопутствующей инфекции или вторичной бактериальной пневмонии (11–35% случаев) у госпитализированных пациентов, вызванной в основном *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [13]. При этом по данным систематических обзоров, посвященных частоте развития бактериальных инфекций у пациентов на фоне COVID-19 и частоте назначения антибиотиков, было установлено, что хотя в среднем лишь у 8% развиваются бактериальные осложнения, антибактериальную терапию получали до 72% госпитализированных пациентов [14–15].

Обе версии руководства по ведению пациентов с COVID-19 от ВОЗ (как от 27.05.2020 г., так от 25.01.2021 г.) предлагают проведение эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой формой COVID-19 с учетом клинической оценки пациента, наличия факторов риска полирезистентных возбудителей и локального микробиологического пейзажа³. Пациентам со средней формой антибактериальная терапия рекомендована в случае подтверждения наличия бактериальной инфекции, а при протекании заболевания в легкой форме противомикробная терапия не рекомендована. При этом стоит отметить, что рекомендации, касающиеся применения антибиотиков у пациентов с подтвержденным COVID-19, сильно варьируют в зависимости от страны. Некоторые рекомендации поощряют применение антибиотиков у значительной доли пациентов [16].

Место антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 остается дискуссионным вопросом. Антибиотики безусловно следует рассматривать как один из компонентов лечения наиболее тяжелых подтвержденных случаев COVID-19 (например, пациентов с дыхательной недостаточностью, требующих искусственной вентиляции легких, при повторном ухудшении состояния) при условии, что их применение регулярно пересматривается. Тем не менее, во время пандемии антибиотики следует использовать максимально ответственно и взвешенно, учитывая долгосрочные негативные последствия, связанные с чрезмерным использованием антибиотиков, которые потенциально могут привести к росту заболеваемости и смертности вследствие повышения уровня антибиотикорезистентности в будущем [16].

¹ World Health Organization. 2019. Available at: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.

² World Health Organization. 2020 Jun 1. Available at: <https://www.who.int/news/item/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance>.

³ World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance. 2021 Jan 25. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.

В свете того, что вопрос применения антибактериальных средств у пациентов с COVID-19 нельзя считать на данный момент в достаточной степени изученным, важную роль может играть мониторинг потребления антибиотиков у таких пациентов с целью выявления проблемных точек и их анализа для более рационального назначения антибиотиков у пациентов с COVID-19 в дальнейшем.

Цель данного анализа – оценить изменения потребления антибактериальных препаратов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в многопрофильном стационаре по сравнению с потреблением в допандемийном периоде и последующий анализ выявленных изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую больницу №4 г. Москвы с 27.04.2020 г. по 31.12.2020 г. с COVID-19 (пандемийный период) и за аналогичный период 2019 г. (допандемийный период). Из медицинских карт фиксировались данные по проводившейся у пациентов антибактериальной терапии (МНН антибиотика, дозировка, путь введения, длительность терапии). Для расчета потребления была использована ATC/DDD методология, которая на настоящий момент рекомендована ВОЗ как международный стандарт для оценки использования лекарственных средств⁴ [17]. В соответствии с данной методологией все лекарства кодируются по анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) (ATC – Anatomical Therapeutic Chemical). Для каждого лекарственного препарата (в частности, для антибиотиков), включенного в данную классификацию, имеется так называемая установленная суточная доза (УСД) (DDD – Defined Daily Dose), которая предложена как единица измерения для количественной оценки объемов потребления лекарственных средств. Согласно определению ВОЗ DDD – это принятая средняя поддерживающая суточная доза лекарственного препарата, используемого по основному показанию у взрослых с массой тела 70 кг. При этом в ВОЗ обращают внимание, что DDD является именно единицей измерения и не обязательно отражает рекомендуемую или предписанную суточную дозу. Терапевтические дозы для отдельных пациентов и групп пациентов часто могут отличаться от DDD, поскольку они будут основываться на индивидуальных характеристиках (таких как возраст, вес, этнические различия, тяжесть заболевания) и фармакокинетических особенностях у разных пациентов⁵.

Для необходимых расчетов использовался показатель DDD/100 койко-дней (DDD/100 к/д), рекомендованный ВОЗ для изучения использования лекарственных средств в стационарах [18]. С целью его расчета для каждого антибактериального препарата было подсчитано общее

количество его DDD за анализируемые периоды с учетом ATC/DDD индекса, установленного ВОЗ на момент проведения анализа. Далее полученный результат соотносился с общим койко-днем за анализируемые периоды, который был уточнен в отделе статистики лечебного учреждения. Таким образом, для каждого противомикробного препарата в отдельности и для каждого класса в целом был определен свой DDD/100 к/д, и в дальнейшем полученные данные подверглись анализу. Также в отделе статистики были получены данные по количеству госпитализированных пациентов за анализируемые периоды, что позволило установить среднюю длительность госпитализации и оценить минимальную долю пациентов, получавших антибактериальную терапию.

В анализ были включены антибиотики, которые входили в категорию J01 (антибактериальные препараты для системного применения) Анатомо-терапевтическо-химической классификации и использовались в вышеуказанном лечебном учреждении за анализируемые периоды. Таким образом, было оценено потребление 25 антибактериальных средств, общая характеристика которых представлена в *табл. 1*.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью компьютерной программы Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении допандемийного и пандемийного периодов выявлен существенный рост объемов потребления антибактериальных препаратов. Если с конца апреля по декабрь 2019 г. суммарный объем потребления антибиотиков составил 31,576 DDD/100 к/д, то с конца апреля по декабрь 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 данный показатель продемонстрировал почти семикратное увеличение и достиг 220,609 DDD/100 к/д.

Наиболее сильный рост зафиксирован в отношении потребления макролидов за счет многократного повышения использования азитромицина. Его объем потребления за период с конца апреля по декабрь 2020 г. составил 67% от общего объема потребления антибактериальных препаратов. При этом за аналогичный период 2019 г. данный антибиотик не использовался в вышеуказанном лечебном учреждении, а в структуре потребления антибактериальных средств преобладали цефалоспорины и фторхинолоны (37,3% и 32,5% соответственно). На фоне пандемии COVID-19 их доля в общей структуре потребления упала до 8,7% и 11,6% соответственно. Также в несколько раз возрос уровень потребления антибиотиков пенициллинового ряда. В целом же тенденция к серьезному увеличению потребления была характерна для большинства классов антибактериальных препаратов. Исключение составил лишь класс аминогликозидов – их уровень потребления снизился более чем в 2,5 раза. С учетом средней длительности госпитализации пациентов с COVID-19 (7,34 дня) и дневной дозы азитромицина, которая была установлена для пациентов (0,5 г per os), можно установить, что как минимум 88,4% пациентов

⁴ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2020 Dec 17. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

⁵ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2018 Feb 7. Available at: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.

● **Таблица 1.** Общая характеристика антибактериальных препаратов, применяемых в Городской клинической больнице №4 г. Москвы, в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Table 1.** General characteristics of antibacterial drugs used in the Moscow City Hospital №4 in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19

Антибиотик	Код АТС	DDD
Пенициллины	J01C	
Амоксициллин	J01CA04	1,5 г (per os)/3 г (в/в)
Амоксициллин/клавулановая кислота	J01CR02	1,5 г (per os)/3 г (в/в) (по амоксицилину)
Ампициллин	J01CA01	2 г (per os)/6 г (в/в)
Ампициллин/сульбактам	J01CR01	6 г (в/в) (по ампициллину)
Оксациллин	J01CF04	2 г (per os или в/в)
Пиперацillin/тазобактам	J01CR05	14 г (в/в) (по пиперацillinу)
Цефалоспорины	J01D	
Цефтриаксон	J01DD04	2 г (в/в)
Цефтриаксон/сульбактам	J01DD63	2 г (в/в) (по цефтриаксону)
Цефотаксим/сульбактам	J01DD51	4 г (в/в) (по цефотаксиму)
Цефоперазон/сульбактам	J01DD62	4 г (в/в) (по цефоперазону)
Цефепим	J01DE01	4 г (в/в)
Карбапенемы	J01DH	
Эртапенем	J01DH03	1 г (в/в)
Меропенем	J01DH02	3 г (в/в)
Имипенем/циластатин	J01DH51	2 г (в/в) (по имипенему)
Фторхинолоны	J01M	
Ципрофлоксацин	J01MA02	1 г (per os)/0,8 г (в/в)
Левифлоксацин	J01MA12	0,5 г (per os или в/в)
Макролиды	J01FA	
Кларитромицин	J01FA09	0,5 г (per os)/1 г (в/в)
Азитромицин	J01FA10	0,3 г (per os)/0,5 г (в/в)
Аминогликозиды	J01G	
Гентамицин	J01GB03	0,24 г (в/в)
Амикацин	J01GB06	1 г (в/в)
Другие антибиотики*	J01X	

Примечание: * – в группу других антибиотиков вошли ванкомицин, линезолид, тигециклин, полимиксин В и метронидазол

получали антибактериальную терапию. Полные данные по объемам потребления основных классов антибактериальных препаратов в Государственной клинической больнице №4 г. Москвы представлены в табл. 2, а на рис. 1 отражена доля каждого класса в % общего объема потребления.

Среди антибиотиков класса пенициллинов для всех препаратов кроме ампициллина характерно повышение объема их потребления. При этом наиболее существенно

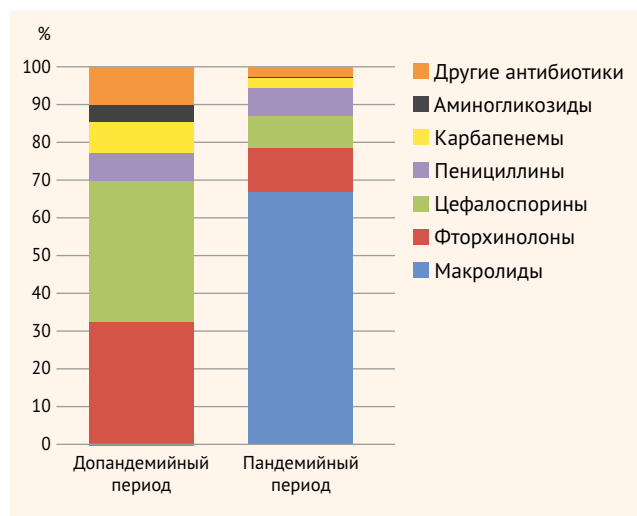
● **Таблица 2.** Потребление основных классов антибактериальных препаратов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 2.** Consumption of the main classes of antibacterial drugs in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Класс антибактериальных средств	Апрель – декабрь 2019 г.	Апрель – декабрь 2020 г.
Пенициллины	2,346	15,892
Цефалоспорины	11,78	19,107
Карбапенемы	2,609	6,069
Макролиды	0,024	147,898
Фторхинолоны	10,276	25,536
Аминогликозиды	1,39	0,541
Другие классы	3,151	5,566
Общий уровень потребления	31,576	220,609

● **Рисунок 1.** Потребление основных классов антибактериальных препаратов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 1.** The structure of consumption of the main classes of antibacterial drugs in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



вырос уровень потребления амоксициллина/клавулановой кислоты: на его долю пришлось более 80% от общего объема потребления пенициллинов. В общей структуре потребления данный антибиотик занял третье место – 5,8% от общего объема потребления. За аналогичный период 2019 г. в структуре потребления пенициллинов полностью доминировал ампициллин/сульбактам с более чем 70%, но на фоне пандемии COVID-19 его доля многократно упала. Данные по объему потребления пенициллинов представлены в табл. 3 и на рис. 2.

Аналогичная тенденция к увеличению объема потребления прослеживается и для антибиотиков цефалоспоринового ряда. Наиболее существенно на фоне пандемии COVID-19 повысилось потребление цефоперазона/сульбактама (более чем в 7 раз) и цефотаксима/сульбактама

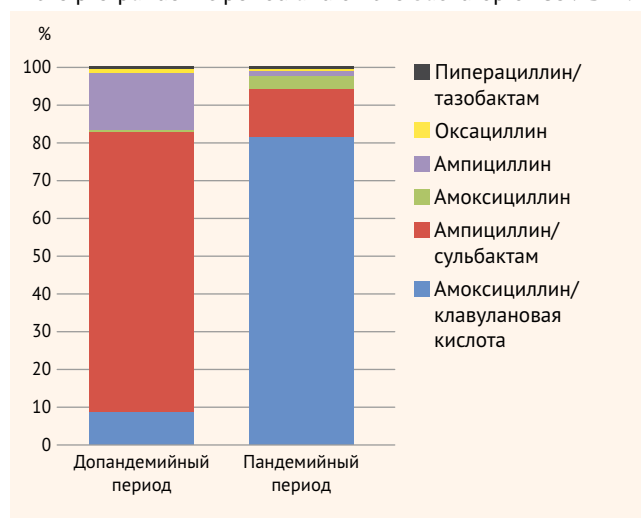
● **Таблица 3.** Потребление пенициллинов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 3.** Consumption of penicillins in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Антибиотик	Апрель–декабрь 2019 г.	Апрель–декабрь 2020 г.
Амоксициллин	0,018	0,526
Амоксициллин/клавулановая кислота	0,205	12,954
Ампициллин	0,355	0,208
Ампициллин/сульбактам	1,734	2,012
Оксациллин	0,019	0,081
Пиперациллин/тазобактам	0,015	0,111
Общий уровень потребления	2,346	15,892

● **Рисунок 2.** Структура потребления пенициллинов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 2.** The structure of consumption of penicillins in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



(более чем в 8 раз). При этом в отношении потребления цефтриаксона и цефтриаксона/сульбактама наблюдалось снижение потребления в пандемийном периоде. В допандемийном периоде абсолютным лидером в данном классе был цефтриаксон (62,4% от общего объема потребления цефалоспоринов), но на фоне пандемии вследствие семикратного роста потребления цефоперазона/сульбактама данный антибиотик вышел на первое место по потреблению среди цефалоспоринов (38%). Потребление цефтриаксона в пандемийном периоде составило 29,8% от общего объема цефалоспоринов. Более подробные данные приведены в *табл. 4* и на *рис. 3*.

Схожая картина сложилась и в отношении карбапенемов, объем потребления которых с конца апреля по декабрь 2020 г. оказался более чем в 2 раза выше по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. Наиболее существенно возросло потребление эртапенема. В процентном соотношении уровень эртапенема вырос с 5,5% в допандемийном периоде до 29,3% на фоне пандемии COVID-19 в структуре потребления класса карбапенемов.

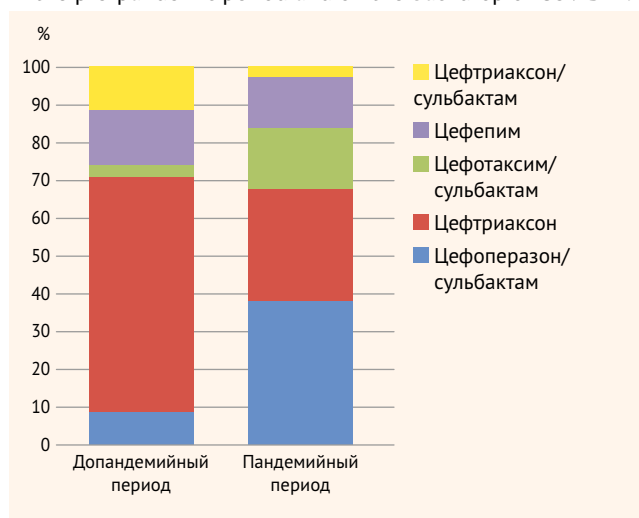
● **Таблица 4.** Потребление цефалоспоринов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 4.** Consumption of cephalosporins in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Антибиотик	Апрель–декабрь 2019 г.	Апрель–декабрь 2020 г.
Цефтриаксон	7,352	5,688
Цефтриаксон/сульбактам	1,354	0,515
Цефотаксим/сульбактам	0,377	3,05
Цефоперазон/сульбактам	1,013	7,275
Цефепим	1,684	2,579
Общий уровень потребления	11,78	19,107

● **Рисунок 3.** Структура потребления цефалоспоринов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 3.** The structure of consumption of cephalosporins in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



Также стоит отметить значительное увеличение объема потребления меропенема, и таким образом данный антибиотик оказался наиболее часто назначаемым среди карбапенемов на фоне пандемии COVID-19 (с 45% в структуре данного класса). В отношении имипенема/циластатина потребление осталось примерно на том же уровне. Полученные результаты отображены в *табл. 5* и на *рис. 4*.

Внутри класса фторхинолонов прослеживается разнонаправленная динамика. На фоне пандемии уровень потребления цiproфлоксацина существенно снизился, в то время как для левофлоксацина была характерна обратная динамика в виде более чем трехкратного увеличения его использования, что ставит данный антибактериальный препарат на второе место после азитромицина по объемам потребления на фоне пандемии COVID-19. В процентном соотношении на левофлоксацин пришлось 11,2% от общего объема потребления. Полные результаты оценки потребления фторхинолонов приведены в *табл. 6* и на *рис. 5*.

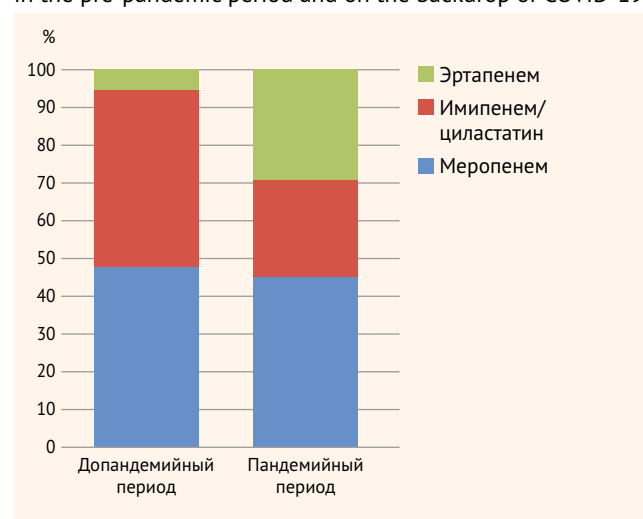
● **Таблица 5.** Потребление карбапенемов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 5.** Consumption of carbapenems in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Антибиотик	Апрель–декабрь 2019 г.	Апрель–декабрь 2020 г.
Эртапенем	0,143	1,777
Меропенем	1,241	2,737
Имипенем/циластатин	1,225	1,555
Общий уровень потребления	2,609	6,069

● **Рисунок 4.** Структура потребления карбапенемов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 4.** The structure of consumption of carbapenems in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 серьезно сказалась на использовании антибактериальных препаратов, и, как итог, объемы потребления продемонстрировали сильнейший рост. Наиболее кардинальным образом эти изменения затронули антибиотик класса макролидов азитромицин. Важно отметить, что если за период с конца апреля по декабрь 2019 г. данный антибиотик вообще не использовался, и все потребление макролидов в стационаре было представлено кларитромицином в объеме 0,024 DDD/100 к/д, то за аналогичный период 2020 г. было зафиксировано крайне резкое увеличение потребления азитромицина, которое составило 147,898 DDD/100 к/д. Это более чем в два раза превышает суммарный объем потребления всех остальных антибиотиков, а минимальный процент госпитализированных пациентов с COVID-19, у которых проводилась антибактериальная терапия, выше, чем по данным последних систематических обзоров [14–15].

Для того, чтобы разобраться в причинах такого резкого скачка в потреблении азитромицина, стоит вернуться в начало 2020 г. Такая чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения как пандемия новой вирусной инфекции предсказуемо спровоцировала гонку, направленную на поиск лекарств, способных улучшить

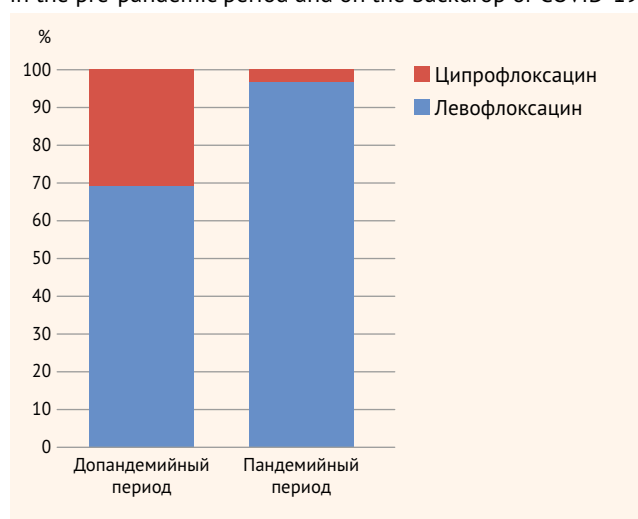
● **Таблица 6.** Потребление фторхинолонов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 6.** Consumption of fluoroquinolones in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Антибиотик	Апрель–декабрь 2019 г.	Апрель–декабрь 2020 г.
Ципрофлоксацин	3,17	0,818
Левифлоксацин	7,106	24,718
Общий уровень потребления	10,276	25,536

● **Рисунок 4.** Структура потребления карбапенемов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 4.** The structure of consumption of carbapenems in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



глобальный прогноз заболевания. В свою очередь, это привело к обострению дискуссий между сторонниками консервативного подхода, которые выступали за неиспользование препаратов для лечения COVID-19, если их эффективность не имела под собой серьезной научной доказательной базы, и сторонниками более «либерального» подхода. Его сторонники предлагали использовать в лечении COVID-19 средства даже при отсутствии сильных научных доказательств, т. е. на основании либо интуитивного выбора препаратов с учетом уже имеющейся у них доказательной базы, не относящейся на прямую к COVID-19, но позволяющей рассматривать эти препараты как потенциально эффективные, либо только на основании результатов исследований in vitro [19].

Одним из таких предлагаемых для лечения COVID-19 препаратов и стал азитромицин. Возможность рассматривать данный антибиотик как средство, потенциально эффективное в отношении COVID-19 была обусловлена двумя моментами. Поскольку синдром высвобождения цитокинов, также известный как цитокиновый шторм, по первым полученным данным являлся одним из основных факторов неблагоприятного исхода при COVID-19, то в качестве потенциальных средств для переориентирования с целью лечения пациентов с COVID-19 было предложено использовать препараты с иммуномодули-

рующей активностью [20]. А с учетом того, что во многих экспериментальных исследованиях у азитромицина были обнаружены вышеуказанные эффекты, то он также вошел в число препаратов, которые потенциально можно было бы направить на лечение COVID-19 [21–23]. Второй момент связан с тезисом, что азитромицин обладает противовирусными свойствами. Доклинические исследования показали, что данный макролидный антибиотик может оказывать противовирусное действие против риновируса и вируса Эбола [24–25].

При этом важно подчеркнуть, что какой-либо убедительной доказательной базы, подтверждающей проявление азитромицином как иммуномодулирующих свойств в отношении смягчения цитокинового шторма, так и противовирусных свойств в отношении вируса SARS-CoV-2, не имеется [26]. Если говорить о попытках получить эту убедительную научную базу, то основные клинические доказательства, касающиеся пользы азитромицина (с гидроксихлорохином или хлорохином, или без них) при инфекции COVID-19, были получены в ходе открытого нерандомизированного исследования во Франции, в котором приняли участие 42 госпитализированных пациента с COVID-19. Электронная версия данного исследования появилась в публичном доступе 20.03.2020 г. В выводах авторы сообщают, что несмотря на небольшой размер выборки, проведенное исследование показывает, что лечение гидроксихлорохином в значительной степени связано со снижением/исчезновением вирусной нагрузки у пациентов с COVID-19, и его эффект усиливается азитромицином. Но несмотря на такие оптимистичные выводы, у данного исследования имелся целый ряд зафиксированных методологических проблем, которые включали плохую отчетность, информацию об утере данных ПЦР, а также необоснованное исключение пациентов с клинически значимыми исходами [27]. В противовес вышеизложенному исследованию 11.05.2020 г. были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового когортного исследования 1438 пациентов, случайно отобранных из числа всех поступивших пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 в 25 различных больниц г. Нью-Йорк. Говоря о результатах, авторы сообщают, что среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, не было выявлено достоверных различий в уровне госпитальной смертности у пациентов, получавших лечение гидроксихлорохином, азитромицином, или обоими препаратами вместе, по сравнению с пациентами, не получавшими ни одного препарата [28].

Таким образом, с учетом отсутствия убедительных доказательств эффективности азитромицина как компонента эмпирической терапии в рекомендациях ВОЗ, вышедших 27.05.2020 г., была указана рекомендация не назначать азитромицин в качестве эмпирической терапии или профилактики COVID-19 вне клинических испытаний⁶. Схожую позицию еще до публикации данной рекомендации заняли многие другие ведущие организа-

ции здравоохранения: Национальный институт здравоохранения и передового опыта в Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE)⁷, Агентство медицины Италии (Agenzia italiana del farmaco – AIFA)⁸, Общество инфекционных болезней Америки (Infectious Diseases Society of America – IDSA)⁹. В целом же большинство крупных организаций здравоохранения, агентств по регулированию лекарственных средств и научных обществ на начало лета 2020 г. не рекомендовали использование азитромицина в качестве средства для лечения инфекции COVID-19, за исключением случаев подтвержденной или подозреваемой бактериальной инфекции, когда назначение азитромицина соотносится с локальными рекомендациями по эмпирической антибактериальной терапии [26].

Однако в России взгляд на применение азитромицина обстоит несколько иначе. Если уже весной 2020 г. большинство стран мира было солидарно с тактикой, предложенной ВОЗ, то во Временных методических рекомендациях Минздрава РФ азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином) фигурировал как препарат для этиотропного лечения COVID-19 и в 7 версии от 03.06.2020 г.¹⁰, и в 8 версии от 03.09.2020 г.¹¹. Лишь в 9 версии рекомендаций от 26.10.2020 г. азитромицин не был включен в схемы этиотропной терапии¹². При этом доказательная база, на которую ссылались авторы рекомендаций была ограничена лишь одним вышеупомянутым французским исследованием с 42 пациентами, а более крупные исследования, показавшие противоположные результаты, не были приняты во внимание. Хотя авторы и указывают, что данных, позволяющих однозначно говорить об эффективности азитромицина как препарата для этиотропного лечения, недостаточно, они ссылаются на рекомендации ВОЗ по назначению препаратов off-label и рекомендуют использовать азитромицин по решению врачебной комиссии, если потенциальная польза для пациента будет выше риска. При этом рекомендации ВОЗ касательно непосредственно назначения азитромицина у пациентов с COVID-19 (только в клинических исследованиях) полностью игнорируются. Руководствуясь вышеуказанным фактом, а также с учетом того, что вся потенциальная польза ограничена данными одного небольшого исследования, а комбинация азитро-

⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. 2020 May 1. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>.

⁸ Italian Medicines Agency (AIFA). Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. 2020 Apr 1. Available at: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Idrossiclorochina1-002_01.04.2020.pdf/5d35dbb6-c9e7-1e17-8798-92952512fdcc.

⁹ Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020 Apr 21. Available at: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v1.0.4.pdf>.

¹⁰ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 7 от 03.06.2020. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9A_Covid-19_v7.pdf.

¹¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 8 от 03.09.2020. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/03092020_COVID-19_v8.pdf.

¹² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 от 26.10.2020. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062.

⁶ World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 2020 May 27. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf>.

мицина и гидроксихлорохина, как указывают сами авторы рекомендаций, достоверно ассоциировалась с развитием желудочковых аритмий у госпитализированных с COVID-19 пациентов, решение включить азитромицин в схемы этиотропной терапии представляется крайне спорным. Как итог, уровень потребления азитромицина на фоне пандемии COVID-19 многократно возрос.

Другая причина, объясняющая столь резкий скачок в объемах потребления антибиотиков, заключается в несоответствиях в показаниях для проведения антибактериальной терапии у пациентов, госпитализированных в стационар с COVID-19, изложенных во временных рекомендациях. С одной стороны, имеются четкие указания, что антибактериальная терапия должна назначаться только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции (прокальцитонин $> 0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9$ /л, наличие у пациента гнойной мокроты). Однако с другой стороны, в 9 версии рекомендаций непосредственно в схемах лечения появляется еще одно показание для назначения антибиотиков – сохранение температуры $> 38^\circ\text{C}$ более 3 дней. При этом в Российских клинических рекомендациях по антимикробной терапии (программа СКАТ) указано, что одна лишь лихорадка не дает достаточных оснований для назначения антибиотиков и требует оценки ее клинической значимости [12]. С учетом данных о частоте развития бактериальной инфекции на фоне COVID-19 не ясно, на чем основана рекомендация назначать антибиотики при 3-дневном сохранении повышенной температуры без иных признаков бактериальной инфекции. В итоге потенциальная доля пациентов, которым могут быть показаны антибиотики, многократно возрастает. И как мы можем видеть по данному анализу, это оказало существенное влияние на повышение объемов потребления практически всех антибактериальных препаратов, предназначенных для лечения как внебольничной, так и нозокомиальной пневмонии. Особенно сильно это сказалось на использовании азитромицина, амоксициллина/клавулановой кислоты и левофлоксацина, которые занимали ключевые позиции в терапии внебольничной пневмонии.

Нельзя не отметить еще один крайне важный момент с точки зрения рациональной антибиотикотерапии. Только в 11 версии Временных рекомендаций (последней на момент проведения данного ретроспективного анализа) появляется рекомендация касательно учета локального уровня резистентности патогенов к антибактериальным препаратам¹³. Так, с учетом указанного порога устойчивости в 25% азитромицин не мог рассматриваться к назначению, поскольку по данным онлайн-платформы AMRmap частота выделения резистентных к нему штаммов *Streptococcus pneumoniae* за 2015–2019 гг. составляла 31,6% [29].

Если сравнивать полученные результаты оценки объемов потребления антибактериальных препаратов с данными зарубежных исследований, то можно найти как

сходства, так и различия. Так, например, крупный ретроспективный анализ, в ходе которого был оценен динамика потребления антибиотиков в 66 больницах Испании на фоне пандемии COVID-19, также как и данный анализ, показал резкое увеличение потребления азитромицина – его рост составил около 105%: с 3,26 DDD/100 к/д в допандемийном периоде до 6,69 DDD/100 к/д на фоне пандемии. Однако общий объем потребления антибактериальных препаратов увеличился всего лишь на 2,3% (с 69,38 DDD/100 к/д до 70,99 DDD/100 к/д) во многом за счет снижения потребления других классов антибиотиков, в частности, пенициллинов (на 8,2% – с 23,63 DDD/100 к/д до 21,7 DDD/100 к/д) и фторхинолонов (на 15% – с 8,48 DDD/100 к/д до 7,2 DDD/100 к/д) в отличие от данного анализа [30]. Схожая динамика прослеживается в еще одном испанском исследовании, где было зафиксировано пятикратное увеличение потребления азитромицина (с 5,76 DDD/100 к/д до 25,49 DDD/100 к/д) и трехкратное увеличение потребления цефалоспоринов 3 поколения (с 6,34 DDD/100 к/д до 19,39 DDD/100 к/д) на фоне пандемии COVID-19. Одновременно с этим потребление фторхинолонов снизилось практически вдвое (с 8,68 DDD/100 к/д до 4,61 DDD/100 к/д), а потребление ингибиторзащищенных пенициллинов – более чем в полтора раза (с 25,7 DDD/100 к/д до 16,6 DDD/100 к/д) [31]. Таким образом, можно утверждать, что зафиксированный в вышеописанных исследованиях рост объемов потребления одних из наиболее часто используемых антибактериальных препаратов на фоне пандемии COVID-19 был отчасти нивелирован противоположной динамикой в отношении других также активно используемых антибиотиков. Это свидетельствует о более рациональном подходе к антибактериальной терапии в стационарах, включенных в вышеописанные работы, нежели тот подход к антибактериальной терапии, который можно наблюдать по данному ретроспективному анализу, показавшему тотальное увеличение объемов потребления антибиотиков на фоне пандемии COVID-19. Тенденция к увеличению потребления антибактериальных препаратов на фоне пандемии COVID-19 была также установлена в ходе ретроспективного анализа использования антибактериальных препаратов в 5 больницах Пакистана. Наиболее выраженный рост объемов потребления показали азитромицин, цефтриаксон и амоксициллин/клавулановая кислота (с 11,5 DDD/100 к/д до 17 DDD/100 к/д, с 20,2 DDD/100 к/д до 25,1 DDD/100 к/д и с 2,4 DDD/100 к/д до 5,1 DDD/100 к/д соответственно [32]). При этом стоит подчеркнуть, что данный ретроспективный анализ, в отличие от всех вышеописанных исследований, показал несоизмеримо большие масштабы роста объемов потребления азитромицина на фоне COVID-19, что во многом можно связать с позициями, которые были отведены азитромицину в 7 и 8 версиях Временных методических рекомендаций МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Чтобы оценить, как повлияло исключение азитромицина из списка препаратов для этиотропной терапии COVID-19 на объем потребления данного антибио-

¹³ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 11 от 07.05.2021. Режим доступа: <http://nascli.ru/?id=40123&download=1>.

тика, необходим дальнейший мониторинг потребления антибиотиков у пациентов, госпитализированных с данным заболеванием.

Однако крайне важно отметить, что отрицательная динамика в виде увеличения объемов потребления антибиотиков хотя и является глобальной, но она не затронула абсолютно все стационары по миру. Стоит выделить стационары Нью-Йорка, в которых антибактериальная терапия проводилась в соответствии со специальными программами контроля антимикробной терапии. Если в самом начале пандемии они не были адаптированы под пациентов с COVID-19, что привело к существенному росту объемов потребления антибиотиков, то уже начиная с мая 2020 г. путем корректировки данных программ удалось достичь существенного снижения объемов потребления антибактериальных препаратов. При этом были достигнуты даже более низкие уровни, чем накануне пандемии. Рекомендации по антибактериальной терапии включали отказ от антибиотиков в отсутствие лабораторных признаков, указывающих на бактериальную инфекцию (например, лейкоцитоз и нейтрофильный сдвиг влево), использование, когда это возможно, антибиотика узкого спектра, проведение микробиологических исследований у максимально большого количества пациентов с подозрением на бактериальную инфекцию, коррекцию терапии по результатам микробиологических исследований и т. д. Также, например, не рекомендовались к назначению антисинегнойные антибиотики пациентам без факторов риска ранних бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, таких как недавняя госпитализация и предшествующее применение антибиотиков. Причем данное правило действовало в том числе в отношении самых тяжелых пациентов. Наконец, немаловажную роль в ограничении назначения антибиотиков сыграла деэскалационная стратегия в отношении антибактериальной терапии при отсутствии клинических и лабораторных признаков, указывающих на бактериальную инфекцию [33]. Достигнутое снижение объемов потребления антибиотиков вследствие использования программ контроля антимикробной терапии позволяет утверждать, что такие программы могут играть одну из ключевых ролей в вопросе ограничения использования антибактериальных препаратов у пациентов

с COVID-19. А тот факт, что проблема резкого увеличения использования антибиотиков на фоне пандемии COVID-19 носит глобальный характер, подчеркивает необходимость использования подобных программ во всех стационарах, осуществляющих лечение пациентов с COVID-19. Это может позволить добиться существенного снижения влияния чрезмерного использования антибиотиков на прогрессирование антибиотикорезистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне пандемии COVID-19 наблюдается проблема резкого увеличения объемов потребления антибиотиков. Тенденция к росту потребления антибиотиков была характерна почти для всех классов антибактериальных препаратов. Многократно возросло потребление азитромицина, существенно повысилось потребление амоксициллина/клавулановой кислоты и левофлоксацина, а частота госпитализированных с COVID-19 пациентов, которым проводилась антибактериальная терапия, приблизилась к 90%. Главным образом это связано с тем, что азитромицину длительное время отводилась роль одного из препаратов для этиотропного лечения, а также с наличием показаний, существенно увеличивающих долю пациентов, которым может быть назначена антибиотикотерапия. Учитывая данные о реальной частоте выявления бактериальных инфекций, потребление антибиотиков у пациентов с COVID-19 может и должно быть снижено путем более рационального подхода к назначению антибактериальных препаратов. Данная проблема нуждается в последующем мониторинге. В противном случае имеются высокие риски серьезного ухудшения ситуации с антибиотикорезистентностью, которая на текущий момент является одной из ведущих глобальных проблем мирового здравоохранения. Особенно это актуально для антибиотиков, объемы потребления которых показали максимальный рост. Важную роль в вопросе снижения потребления антибиотиков на фоне пандемии COVID-19 может сыграть внедрение специальных программ контроля антимикробной терапии у пациентов с COVID-19. 

Поступила / Received 18.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2021

Принята в печать / Accepted 06.10.2021

Список литературы

1. Castro-Sánchez E., Moore L.S., Husson F., Holmes A.H. What are the factors driving antimicrobial resistance? Perspectives from a public event in London, England. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1810-x>.
2. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеєва Е.В., Ковеленов С.В. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия.* 2016;61(5–6):32–42. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/669>.
3. Рачина С.А., Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Аникеев А.С., Толпыго А.В., Бурасова Е.Г. и др. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2017. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019;64(5–6):54–63. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/143>.
4. Hand K. Antibiotic stewardship. *Clin Med (Lond).* 2013;13(5):499–503. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-5-499>.
5. Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E., Goossens H., Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>.
6. Tammer I., Geginat G., Lange S., Kropf S., Lodes U., Lippert H. et al. Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung in der Chirurgie. *Zentralbl Chir.* 2016;141(01):53–61. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351087>.
7. Arepyeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., Lawson R., Kurylev A.A., Mukhina N.V. et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;8:148–156. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010>.

8. Schuts E.C., Hulscher M.E.J.L., Mouton J.W., Verduin C.M., Cohen Stuart J.W.T., Overdiek H.W.P.M. et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):847–856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7).
9. Dik J.W., Vemer P., Friedrich A.W., Hendrix R., Lo-Ten-Foe J.R., Sinha B., Postma M.J. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs – a systematic review. *Front Microbiol.* 2015;6:317. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00317>.
10. Davey P., Peden C., Charani E., Marwick C., Michie S. Time for action – Improving the design and reporting of behaviour change interventions for antimicrobial stewardship in hospitals: Early findings from a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(3):203–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.014>.
11. Nathwani D., Varghese D., Stephens J., Ansari W., Martin S., Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>.
12. Яковлев С.В., Брик Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брусина Е.Б. и др. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. М.: Перо; 2018. 156 с. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=2880>.
13. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.H., Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394–403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>.
14. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
15. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.
16. Huttner B.D., Catho G., Pano-Pardo J.R., Pulcini C., Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):808–810. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>.
17. Зиганшина Л.Е., Маргумова Д.Р., Курылев А.А., Пикуза О.И., Герасимов Б.В., Яворский А.Н. АТС/ДДД – классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. *Качественная клиническая практика.* 2004;1(1):28–33. Режим доступа: <https://www.clininvest.ru/jour/article/view/388>.
18. Hartzweg A.G., Porta M.S., Tilson H.H. Introduction to pharmacoepidemiology. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987;21(9):739–740. <https://doi.org/10.1177/106002808702100915>.
19. Angus D.C. Optimizing the Trade-off between Learning and Doing in a Pandemic. *JAMA.* 2020;323(19):1895–1896. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4984>.
20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
21. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590–615. <https://doi.org/10.1128/CMR.00078-09>.
22. Cramer C.L., Patterson A., Alchakaki A., Soubani A.O. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med.* 2017;129(5):493–499. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1285677>.
23. Parnham M.J., Haber V.E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Perletti G., Verleden G.M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014;143(2):225–245. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>.
24. Madrid P.B., Panchal R.G., Warren T.K., Shurtleff A.C., Endsley A.N., Green C.E. et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis.* 2015;1(7):317–326. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00030>.
25. Gielen V., Johnston S.L., Edwards M.R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010;36(3):646–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>.
26. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifiro G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf.* 2020;43(8):691–698. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>.
27. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
28. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J. et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020;323(24):2493–2502. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>.
29. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(2):84–90. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p084/cmac-2017-t19-n2-p084.pdf>.
30. Grau S., Hernández S., Echeverría-Esnal D., Almendral A., Ferrer R., Horcajada J.P. et al. Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(8):943. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080943>.
31. Ponce-Alonso M., Sáez de la Fuente J., Rincón-Caravilla A., Moreno-Núñez P., Pintor R., Cobo J. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial *Clostridioides difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(4):406–410. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.454>.
32. Mustafa Z.U., Salman M., Aldeyab M., Kow C.S., Hasan S.S. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med.* 2021;1–5. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00966-5>.
33. Kubin C.J., Loo A.S., Cheng J., Nelson B., Mehta M., Mazur S. et al. Antimicrobial stewardship perspectives from a New York City hospital during the COVID-19 pandemic: challenges and opportunities. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(8):743–750. <https://doi.org/10.1093/ajhp/xxaa419>.

References

1. Castro-Sánchez E., Moore L.S., Husson F., Holmes A.H. What are the factors driving antimicrobial resistance? Perspectives from a public event in London, England. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1810-x>.
2. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseev E.V., Kovelonov S.V. et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiotiki i himioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2016;61(5–6):32–42. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/669>.
3. Rachina S.A., Belkova U.A., Kozlov R.S., Anikeev A.S., Tolpygo A.V., Burasova E.G. et al. Point Prevalence Multicenter Survey of Antimicrobial Utilization in Russian Hospitals: the Results of GLOBAL-PPS 2017. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64(5–6):54–63. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/143>.
4. Hand K. Antibiotic stewardship. *Clin Med (Lond).* 2013;13(5):499–503. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-5-499>.
5. Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E., Goossens H., Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>.
6. Tammer I., Geginat G., Lange S., Kropf S., Lodes U., Lippert H. et al. Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung in der Chirurgie. *Zentralbl Chir.* 2016;141(01):53–61. (In Germ.) <https://doi.org/10.1055/s-0035-1351087>.
7. Arepyeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., Lawson R., Kurylev A.A., Mukhina N.V. et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;8:148–156. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010>.
8. Schuts E.C., Hulscher M.E.J.L., Mouton J.W., Verduin C.M., Cohen Stuart J.W.T., Overdiek H.W.P.M. et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):847–856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7).
9. Dik J.W., Vemer P., Friedrich A.W., Hendrix R., Lo-Ten-Foe J.R., Sinha B., Postma M.J. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs – a systematic review. *Front Microbiol.* 2015;6:317. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00317>.
10. Davey P., Peden C., Charani E., Marwick C., Michie S. Time for action – Improving the design and reporting of behaviour change interventions for antimicrobial stewardship in hospitals: Early findings from a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(3):203–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.014>.
11. Nathwani D., Varghese D., Stephens J., Ansari W., Martin S., Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>.
12. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N., Beloborodov V.B., Brusina E.B. et al. SATC Program (Strategy for Antimicrobial Therapy Control) for in-patient care medical care. Moscow: Pero; 2018. p. 156. (In Russ.) Available at: <http://nasci.ru/?id=2880>.
13. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.H., Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review

- and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394–403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>.
14. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
 15. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.
 16. Huttner B.D., Catho G., Pano-Pardo J.R., Pulcini C., Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):808–810. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>.
 17. Ziganshina L.E., Magsumova D.R., Kurilev A.A., Pikuza O.I., Gerasimov V.B., Javorskij A.N. ATC/DDD – classification system in pharmacoepidemiological research. *Katchestvennaja klinicheskaja praktika = Good Clinical Practice*. 2004;(1):28–33. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/388>.
 18. Hartzema A.G., Porta M.S., Tilson H.H. Introduction to pharmacoepidemiology. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987;21(9):739–740. <https://doi.org/10.1177/106002808702100915>.
 19. Angus D.C. Optimizing the Trade-off between Learning and Doing in a Pandemic. *JAMA*. 2020;323(19):1895–1896. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4984>.
 20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 21. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590–615. <https://doi.org/10.1128/CMR.00078-09>.
 22. Cramer C.L., Patterson A., Alchakaki A., Soubani A.O. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med*. 2017;129(5):493–499. <https://doi.org/10.1016/S00325481.2017.1285677>.
 23. Parnham M.J., Haber V.E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Perletti G., Verleden G.M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014;143(2):225–245. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>.
 24. Madrid P.B., Panchal R.G., Warren T.K., Shurtleff A.C., Endsley A.N., Green C.E. et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis*. 2015;1(7):317–326. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00030>.
 25. Gielen V., Johnston S.L., Edwards M.R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 2010;36(3):646–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>.
 26. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf*. 2020;43(8):691–698. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>.
 27. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
 28. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J. et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493–2502. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>.
 29. Kuzmenkov A.Y., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antimicrobial resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–90. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmhc-2017-t19-n2-p084/cmhc-2017-t19-n2-p084.pdf>.
 30. Grau S., Hernández S., Echeverría-Esnal D., Almendral A., Ferrer R., Horcajada J.P. et al. Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):943. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080943>.
 31. Ponce-Alonso M., Sáez de la Fuente J., Rincón-Carlavilla A., Moreno-Núñez P., Pintor R., Cobo J. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial *Clostridioides difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(4):406–410. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.454>.
 32. Mustafa Z.U., Salman M., Aldeyab M., Kow C.S., Hasan S.S. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med*. 2021;1–5. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00966-5>.
 33. Kubin C.J., Loo A.S., Cheng J., Nelson B., Mehta M., Mazur S. et al. Antimicrobial stewardship perspectives from a New York City hospital during the COVID-19 pandemic: challenges and opportunities. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(8):743–750. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa419>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Карноух К.И., Лазарева Н.Б.

Научная консультация – Лазарева Н.Б.

Написание текста – Карноух К.И.

Сбор и обработка материала – Карноух К.И.

Анализ материала – Карноух К.И.,

Редактирование – Лазарева Н.Б.

Contribution of authors:

Study concept and design – Konstantin I. Karnoukh, Natalia B. Lazareva

Scientific consultation – Natalia B. Lazareva

Text development – Konstantin I. Karnoukh

Collection and processing of material – Konstantin I. Karnoukh

Material analysis – Konstantin I. Karnoukh

Editing – Natalia B. Lazareva

Информация об авторах:

Карноух Константин Игоревич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ComeFl@yandex.ru

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; natalia.lazareva@gmail.com

Information about the authors:

Konstantin I. Karnoukh, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ComeFl@yandex.ru

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; natalia.lazareva@gmail.com

Коронавирусная пневмония у пациентов с трансплантированной почкой: что показал собственный клинический опыт

И.В. Лекарева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3061-1254>, doctorlekareva@mail.ru

А.Л. Емельянова¹, alemelianova@yandex.ru

Е.В. Калинина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8837-3674>, elenacherevkova@mail.ru

А.Р. Бабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7588-8089>, arbabaeva@list.ru

Е.В. Щербинина², <https://orcid.org/0000-0001-8703-1624>, kb4@volganet.ru

¹ Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Клиническая больница №4; 400065, Россия, Волгоград, ул. Ополченская, д. 40

Резюме

Особенности течения коронавирусной инфекции у лиц с тяжелой коморбидностью и алгоритмы ведения этой категории больных представляют собой чрезвычайно важные научно-практические задачи в эру COVID-19. Одной из наиболее уязвимых групп по неблагоприятному течению КИ являются пациенты с трансплантированной почкой, для которых пока не определены оптимальные режимы фармакотерапии КИ и ее осложнений с учетом наличия фоновой патологии. В нашей статье приведено два клинических наблюдения, демонстрирующих типичное течение коронавирусной пневмонии у реципиентов почечного трансплантата, примененные алгоритмы диагностики и оптимальные терапевтические опции для достижения благоприятного исхода КП и предупреждения фатальных осложнений.

Представленный материал подтверждает тот факт, что у реципиентов почечного трансплантата КП протекает в тяжелой форме с быстрым прогрессированием поражения легких и высоким риском развития системных проявлений, в т. ч. тромботической микроангиопатии. Показано, что соблюдение требований по рациональной комбинации противовирусной, противовоспалительной, антикоагулянтной и базисной иммуносупрессивной терапии у этой категории больных позволяет достигнуть хороших результатов лечения и предотвратить недостаточность почечного трансплантата. Два неблагоприятных исхода были обусловлены присоединением оппортунистической инфекции.

С учетом проведенного нами анализа можно сделать заключение о том, что раннее применение упреждающей терапии ингибиторами ИЛ-6 либо колхицина является эффективной терапевтической опцией у реципиентов почечного трансплантата.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, пневмония, трансплантированная почка, ингибиторы ИЛ-6, колхицин

Для цитирования: Лекарева И.В., Емельянова А.Л., Калинина Е.В., Бабаева А.Р., Щербинина Е.В. Коронавирусная пневмония у пациентов с трансплантированной почкой: что показал собственный клинический опыт. *Медицинский совет.* 2021;(16):129–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-129-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Coronavirus pneumonia in kidney transplant recipients: current evidence from own clinical experience

Irina V. Lekareva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3061-1254>, doctorlekareva@mail.ru

Anna L. Emelianova¹, alemelianova@yandex.ru

Elena V. Kalinina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8837-3674>, elenacherevkova@mail.ru

Aida R. Babaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7588-8089>, arbabaeva@list.ru

Elena V. Scherbinina², <https://orcid.org/0000-0001-8703-1624>, kb4@volganet.ru

¹ Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

² Clinical hospital No. 4; 40, Opolchenskaya St., Volgograd, 400065, Russia

Abstract

The course and management of coronavirus infection (CI) in patients with severe comorbidity are extremely important scientific and practical issues in the era of COVID-19. Kidney transplant recipients make up one of the most vulnerable groups for CI-associated adverse outcomes. Considering the presence of comorbidities, the optimal pharmacotherapy regimens for CI and its complications have not yet been worked out for these patients. In this article, we present two clinical observations demonstrating typical manifestations of coronavirus pneumonia (CP) in kidney transplant recipients, the COVID-19 diagnostic and verification algorithm, and the therapeutic options used to achieve a favorable outcome of CP and to prevent fatal complications. Our findings confirm that in kidney transplant recipients CP is linked to increased disease severity with rapid progression of lung damage and a high risk of developing systemic complications, including thrombotic microangiopathy. It is shown that compliance with the current recom-

mendations for a rational combination of antiviral, anti-inflammatory, anticoagulant and basic immunosuppressive agents in this group of patients provides good treatment outcomes and prevents kidney transplant failure. Two adverse outcomes in the observed group were due to associated opportunistic infection. Based on our findings and clinical data, we conclude that preemptive therapy with IL-6 inhibitors or colchicine is an effective therapeutic option in kidney transplant recipients.

Keywords: coronavirus infection, pneumonia, kidney transplant, IL-6 inhibitors, colchicine

For citation: Lekareva I.V., Emelianova A.L., Kalinina E.V., Babaeva A.R., Scherbinina E.V. Coronavirus pneumonia in kidney transplant recipients: current evidence from own clinical experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):129–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-129-137>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 началась в середине декабря 2019 г. в китайском городе Ухань и распространилась на многие города Китая, Юго-Восточной Азии, а также по всему миру [1–3]. Официальное название инфекции, вызванной коронавирусом, было определено ВОЗ 11 февраля 2020 г. как «Coronavirus disease 2019» (COVID-19). Тогда же Международным комитетом по таксономии вирусов было присвоено официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. Через месяц ВОЗ объявила пандемию, признав глобальную вспышку COVID-19 чрезвычайной ситуацией мирового масштаба [3, 4]. Высокая контагиозность и патогенность SARS-CoV-2 явились причиной быстрого развития неблагоприятной эпидемиологической ситуации и высокого уровня смертности в разных странах мира [4, 5]. Серьезные трудности вызывал тот факт, что на момент идентификации данной инфекции еще не было объективной информации по характеристике вируса, его биологических эффектов, полной картины клинических проявлений коронавирусной инфекции, вызываемых ею последствий, особенностей течения у разных категорий пациентов. Неслучайно по мере накопления новых экспериментальных и клинических данных регулярно проводилось обновление национальных и международных документов, регламентирующих порядок оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19. Действующие временные рекомендации Минздрава РФ, разработанные мультидисциплинарной рабочей группой, базируются на наиболее актуальных и достоверных материалах по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, имеющихся в мировых и отечественных источниках.

Как известно, течение коронавирусной инфекции и ее исходы зависят от коморбидного фона. В связи с этим национальные и международные рекомендации предлагают выделять группы высокого риска по неблагоприятному течению COVID-19 и развитию фатальных осложнений [6–9]. К такой группе относятся иммунокомпрометированные пациенты, в т. ч. реципиенты почечного трансплантата. Однако в настоящее время не разработаны унифицированные алгоритмы ведения больных с COVID-19 и трансплантированной почкой.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Согласно накопленным клиническим наблюдениям реципиенты почечного трансплантата представляют собой категорию очень высокого риска по неблагоприятному течению коронавирусной инфекции, которая, как правило, проявляется тяжелой пневмонией и чревата развитием дисфункции почечного трансплантата вследствие тромботической микроангиопатии [10]. Экспертами признается тот факт, что иммуносупрессия, снижая противoinфекционный иммунитет, ухудшает течение COVID-19, способствует прогрессированию вирусной инфекции, развитию пневмонии, системных поражений и, как следствие, возникновению критических состояний у реципиентов трансплантата органов [11–13]. Кроме того, эта категория больных имеет коморбидный фон (сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая патология, последствия хронической болезни почек и патогенетической терапии). Коморбидность и мультиморбидность, с одной стороны, способствуют осложненному течению COVID-19, а с другой стороны, препятствуют реализации целого ряда терапевтических подходов либо порождают резистентность к проводимой терапии [14–17].

Трудности ведения пациентов с трансплантированными органами и COVID-19 также обусловлены ограничением применения лекарственных препаратов из-за неблагоприятных межлекарственных взаимодействий [12, 13, 18, 19]. В связи с тем, что оптимальные терапевтические опции при лечении COVID-19 у категорий высокого риска, в т. ч. реципиентов почечного трансплантата, пока остаются предметом дискуссий специалистов разного профиля: инфекционистов, нефрологов, трансплантологов, иммунологов, эндокринологов и др., – ведение таких пациентов во многом зависит от качества организации помощи в конкретной медицинской организации и, безусловно, профессионального уровня лечащего врача и других включенных в этот процесс специалистов.

Целью представленной работы было рассмотреть клинические особенности течения COVID-19 у пациентов, перенесших трансплантацию почки, и оценить факторы, влияющие на риск неблагоприятного исхода, а также провести анализ наиболее эффективных терапевтических опций при ведении этой категории больных.

Прежде всего, необходимо отметить, что оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19 проводилось в соответствии с действующими на период госпитализации Временными рекомендациями МЗ РФ (версии 7–10)¹ Алгоритм диагностики COVID-19 включал сбор и анализ эпидемиологических данных, анализ клинической картины заболевания в дебюте (первые симптомы заболевания – ринит, лихорадка), признаков поражения респираторной системы (кашель, затрудненное дыхание, одышка), оценку гипоксемии (пульсоксиметрия), результатов исследования органов дыхания с применением компьютерной томографии (КТ-изменения, типичные для вирусной пневмонии, в частности, изменения по типу «матового стекла»), а также взятие мазка из носо-/рото-/глотки для верификации диагноза с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [20–22]. Кроме того, при первом контакте с пациентом проводился анализ коморбидной патологии, наличия факторов риска по осложненному течению COVID-19. В соответствии с этим определялась тактика ведения пациента, потребность в проведении интенсивной терапии, ИВЛ, применении биологических агентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

В данной статье проведен анализ результатов лечения 11 человек (7 мужчин и 4 женщины) – реципиентов почечного трансплантата, находившихся на лечении в ГУЗ КБ №4 г. Волгограда по поводу коронавирусной пневмонии. Средний возраст пациентов составил $41,4 \pm 11,2$ года. Средний период госпитализации – $28,3 \pm 12,4$ дня. Демографическая характеристика пациентов, а также анализ почечной патологии, послужившей причиной трансплантации почки, представлены в *таблице*.

Срок после трансплантирования почки у пациентов, госпитализированных по поводу коронавирусной пневмонии, варьировал от 15 дней до 9 лет. Причиной трансплантации были такие заболевания, как хронический гломерулонефрит, туболоинтерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия, поликистоз почек.

Медиана времени от первых проявлений коронавирусной инфекции до постановки диагноза и госпитализации составляла 2 сут., у двух пациентов из-за позднего обращения она достигала 10–12 сут. Что касается клинических проявлений коронавирусной инфекции у анализируемой категории больных, то в дебюте заболевания у 8 пациентов отмечалась ринорея и заложенность носа,

причем у некоторых из них с симптомами ринита в дебюте инфекции наблюдались при нормальной температуре тела. Однако в период стационарного лечения лихорадка была у всех 11 пациентов. Из респираторных и других характерных проявлений коронавирусной инфекции наиболее часто отмечались следующие симптомы: кашель – у 6 человек (54,5%), заложенность в груди – у 4 (36,3%), одышка – у 8 (72,7%), головная боль – у 8 (72,2%), аносмия – у 4 (36,3%) и диарея – у 3 (27,7%) пациентов. Одышка, как правило, развивалась на 6–8-е сут. от момента заражения. Гипоксемия (снижение SpO_2 менее 92%) отмечалась у всех пациентов.

Анализ лабораторных сдвигов показал, что у пациентов с COVID-19 часто отмечалась лейкопения – у 7 человек (63,6%), лимфопения – у 5 (45,4%), тромбоцитопения – у 6 (54,5%), положительная реакция на D-димер (качественный анализ) – у 6 (54,5%), повышение уровня ферритина – у 10 (90,9%) человек, уровень прокальцитонина был выше 0,2 нг/мл у 6 больных (54,5%). У значительной части пациентов (72,7%) отмечался высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 250 У/л, подъем которой опережал по времени рост таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (СРБ) и ферритин. СРБ был повышен у всех наблюдаемых пациентов и составил в среднем $68,4 \pm 51,9$ мг/л. Вне всякого сомнения, СРБ является основным лабораторным маркером активности воспалительного процесса, инициированного коронавирусной инфекцией. Его повышение коррелирует с тяжестью течения заболевания, с высоким уровнем D-димера и уровнем ферритина в крови [22–24].

Компьютерная томография (КТ) легких проводилась для выявления пневмонии, ее осложнений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, а также для определения объема поражения и оценки эффективности проводимой терапии [25]. У всех госпитализированных пациентов вирусная пневмония была подтверждена с помощью КТ. Основными паттернами рентгенологических проявлений COVID-19 у наблюдавшихся нами пациентов были: уплотнение легочной ткани по типу матового стекла; наличие участков матового стекла с ретикулярными изменениями; участки консолидации легочной ткани; увеличение диаметра сосудов в уплотненной легочной ткани; тракционные бронхоэктазы. Чаще всего участки «матового стекла» локализовались в нижних отделах легких.

В зависимости от процента поражения легочной ткани на момент поступления наши пациенты распределились следующим образом: объем поражения на уровне КТ-1 регистрировался у 4 пациентов, КТ-2 – у 5 пациентов и КТ-3 – у 2 пациентов. Все пациенты к 8–10-му дню госпитализации прогрессировали по данным КТ. Нарастающая гипоксемия и прогрессирующая вирусная пневмония требовали проведения ИВЛ. Только 5 пациентов из этой группы оставались на неинвазивной ИВЛ весь период наблюдения. Два пациента с неблагоприятным течением коронавирусной пневмонии находились на ИВЛ длительно вплоть до развития летального исхода, обусловленного присоединившейся пневмоцистной пневмо-

¹ Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Электронное издание. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf; Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Электронное издание. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf; Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Электронное издание. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_v28v.9%29.pdf?1603730062; Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Электронное издание. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_MP_COVID-19_v28v.10%29.pdf.

● **Таблица.** Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 – реципиентов почечного трансплантата

● **Table.** Clinical characteristics of patients with COVID-19 – renal transplant recipients

№	Пол пациента	Возраст	Первичное заболевание почек, когда установлено	Вид трансплантата, год проведения операции	Базисная терапия
1	Мужской	37 лет	Хронический гломерулонефрит, 1994 г.	Донорская почка, 2014 г.	Такролимус 4 мг/сут, метилпреднизолон 6 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут
2	Женский	42 года	Хронический гломерулонефрит, 2007 г.	Донорская почка, 2013 г.	Такролимус 3 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут
3	Мужской	37 лет	Хронический гломерулонефрит, 2013 г.	Донорская почка, 2021 г.	Такролимус 6 мг/сут, метилпреднизолон 16 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут
4	Мужской	52 года	Поликистоз почек, 2000 г.	Донорская почка, 2016 г.	Такролимус 3 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут
5	Мужской	42 года	Тубоинтерстициальный нефрит, 1998 г.	Донорская почка, 2011 г.	Такролимус 3 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут
6	Женский	35 лет	Хронический гломерулонефрит, 2001 г.	Донорская почка, 2014 г.	Такролимус 3 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут
7	Женский	41 год	Хронический гломерулонефрит, 2008 г.	Донорская почка, 2017 г.	Такролимус 3 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут
8	Мужской	38 лет	Хронический гломерулонефрит, 2003 г.	Донорская почка, 2012 г.	Такролимус 3 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут
9	Мужской	51 год	Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая нефропатия, 2012 г.	Донорская почка, 2021 г.	Такролимус 6 мг/сут, метилпреднизолон 8 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут
10	Мужской	44 года	Хронический гломерулонефрит, 2000 г.	Донорская почка, 2012 г.	Такролимус 2 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут
11	Женский	33 года	Хронический гломерулонефрит, 2007 г.	Донорская почка, 2018 г.	Такролимус 3 мг/сут, метилпреднизолон 6 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут

нией, подтвержденной серологически и морфологически. Таким образом, среди пациентов, находившихся на ИВЛ в течение всего периода госпитализации, летальность составила 100%. Следует отметить, что более тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечалось у пациентов со сроком после трансплантации до 5 лет, что совпадает с исследованием, проведенным О.Н. Котенко, Л.Ю. Артюхиной и др. [10].

В связи с возникновением острого инфекционного процесса у всех пациентов была проведена коррекция базисной иммуносупрессивной терапии. Ведение реципиентов почечного трансплантата проводили коллегиально с учетом рекомендаций экспертов федеральных центров. До поступления в стационар все пациенты получали такролимус и микофеноловую кислоту в комбинации с метилпреднизолоном. В соответствии с накопленным опытом отечественных и зарубежных специалистов корректировали плановую иммуносупрессию: микофеноловую кислоту отменяли, дозу такролимуса снижали в два раза с последующим мониторингом концентрации препарата в крови, дозу метилпреднизолона увеличивали до 12–16 мг/сут [10–15]. Этиотропную терапию коронавирусной инфекции проводили гидроксихлорохином в дозе 400 мг/сут в комбинации с азитромицином 250 мг/сут. Преимуществом такого подхода считали дополнительный иммуномодулирующий эффект гидроксихлорохина. В ряде случаев проводили введение анти-

ковидной плазмы. Противовоспалительную терапию проводили ГК в высоких дозах. При наличии клинических и лабораторных признаков «цитокинового шторма» применяли ингибиторы ИЛ-6. В ряде случаев при недоступности ингибиторов ИЛ-6 или их непереносимости применяли колхицин в дозе 1 мг/сут. Антибактериальную терапию применяли при наличии проявлений бактериальной инфекции, в т. ч. лабораторных маркеров. Антикоагуляцию обеспечивали введением эноксапарина в лечебной дозе.

В результате проведенной терапии подавляющее большинство пациентов, 9 человек из 11 (82%), были выписаны из стационара в связи с разрешением вирусной пневмонии и полной стабилизацией состояния. Летальный исход наступил у двух пациентов-реципиентов почечного трансплантата (18%), у которых развилось осложнение в виде пневмоцистной пневмонии.

В данной статье мы приводим два *клинических случая*, демонстрирующих течение коронавирусной инфекции у пациентов с трансплантированной почкой.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент П. 37 лет, с детства страдал хроническим гломерулонефритом. В 2014 г. после перенесенного острого повреждения почек была выполнена трансплантация донорской почки. Иммуносупрессивная терапия

включала такролимус 4 мг/сут; микофеноловую кислоту (Майфортик) 720 мг/сут в сочетании с метилпреднизолоном 6 мг/сут. Ухудшение самочувствия отметил за 7 дней до поступления, когда появились слабость, повышение температуры до 39,5 °С. Обратился в поликлинику по месту жительства, где было назначено лечение: левофлоксацин 500 мг 1 раз, умифеновир 200 мг 4 раза в сутки. Состояние не улучшалось, сохранялась высокая температура тела, слабость, головная боль. На 7-е сут. заболевания было выполнено КТ: на серии томограмм в прикорневых, центральных и периферических отделах сегментов всех долей диффузно и неравномерно расположены многочисленные округлые и полигональные периваскулярные уплотнения с нечеткими контурами по типу матового стекла без консолидации до 1,5 см в диаметре и менее, сливающиеся между собой. Процент поражения паренхимы легких 32%.

В 1-й день госпитализации: температура 38–39 °С, SpO₂ 96%, кашель, одышки нет, СРБ 65,79 мг/л, ЛДГ 397,6 U/L, ферритин 329 нг/мл, Д-димер 0,23 нг/мл. Лечение: отмена микофеноловой кислоты; доза такролимуса 4 мг, гидроксихлорохин (Плаквенил) по 200 мг 2 раза, в последующие дни 200 мг/сут; азитромицин 250 мг 1 раз, эноксапарин 0,8 2 раза п/к; доза метилпреднизолона увеличена до 24 мг/сут.

2-е сут. – мазок на исследование методом ПЦР РНК коронавируса 2019-н Сов – обнаружена.

На 3-е сут. произошло нарастание клинических признаков системного воспаления, ухудшение респираторных показателей SpO₂ 88%, в прон-позиции и на кислородной поддержке SpO₂ 94% (неинвазивная ИВЛ), рост креатинина до 168,2 мкмоль/л (исходно 92,7 мкмоль/л), СРБ 72,5 мг/л, ферритин 674 нг/мл, ЛДГ 426 U/L, увеличение объема поражения до 50% по данным КТ. В связи с недоступностью тоцилизумаба был назначен колхицин – 1 мг/сут, далее 0,5 мг/сут, введение антиковидной плазмы через день 1 дозы трехкратно, дексаметазон ежедневно 20 мг в/в. Интенсификация терапии привела к значимой положительной динамике, улучшению показателей дыхания к 8-м сут. лечения в стационаре, снижению СРБ до 5,87 мг/л, ЛДГ до 322 U/L.

На 10-е сут. заболевания вновь повысилась температура тела до 37,6 °С, в крови появился лейкоцитоз до $23,5 \times 10^9$ /л, СРБ до 26,7 мг/л, ферритин – 523 нг/мл, прокальцитонинотест > 10 нг/мл. Выполнена КТ, констатируется уменьшение объема поражения легочной ткани до 30%, однако отмечены признаки консолидации. С учетом повторного повышения температуры тела на фоне терапии ГК, развившегося лейкоцитоза, нарастания уровня СРБ и ферритина, а также существенного повышения прокальцитонина отрицательная динамика была квалифицирована как следствие присоединившейся бактериальной инфекции. В связи с этим к лечению был добавлен меропенем 3 г/сут.

К 18-м сут. существенное улучшение самочувствия: купирована лихорадка, одышка, ЧД в покое 20–22 в минуту, пациент активен, появился аппетит. Произошла нормализация показателей крови, на КТ разрешении пневмо-

нии. В течение периода госпитализации неоднократно контролировали концентрацию препарата такролимус в крови и выполняли УЗИ трансплантата почки. Был подтвержден терапевтический плазменный уровень такролимуса и отсутствие структурных нарушений со стороны почечного трансплантата. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием такролимуса, метилпреднизолона в дозе 8–12 мг/сут, апиксабана 10 мг/сут.

Заключительный диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени. ДН 2».

Лечение проводилось согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9. В качестве этиотропного препарата назначен гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином, патогенетическую терапию проводили глюкокортикоидами (метилпреднизолоном, затем дексаметазоном) и прямыми антикоагулянтами (эноксапарином). Проведена коррекция исходной базовой иммуносупрессивной терапии, заключающаяся в снижении дозы такролимуса, отмене микофенолата мофетила и увеличении дозы ГК в два раза. В ходе стационарного лечения в связи с возможным присоединением внутрибольничной бактериальной инфекции были применены антибиотики (Меропенем). Следует отметить, что тяжелое течение КИ, высокая активность по данным лабораторных маркеров квалифицировались как показания к интенсификации противовоспалительной терапии. В качестве альтернативы ингибитору ИЛ-6 был использован колхицин, назначение которого было принято коллегиально решением врачебной комиссии.

На сегодняшний день отсутствуют данные клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность колхицина при COVID-19 и позволяющих рекомендовать его применение в рутинной практике. Колхицин не упоминается в клинических рекомендациях РФ, США, Канады, Италии и Австралии. Однако существуют предпосылки к применению колхицина в лечении пациентов с COVID-19, т. к. ряд клинических наблюдений свидетельствует о том, что с учетом высокой противовоспалительной и иммуномодулирующей активности этого препарата включение его в схему лечения позволяет добиться лучших результатов [26]. Имеющиеся данные были сочтены достаточно значимыми для инициации ряда клинических исследований в нескольких странах мира и для применения колхицина в отдельных клиниках России и Италии [26, 27].

Что касается приведенного нами клинического случая, прогрессирующее течение КИ с увеличением объема поражения легких с 32 до 50% с резким снижением сатурации и нарастанием феномена системного воспаления требовало усиления противовоспалительной терапии, что было обеспечено включением колхицина в схему лечения. Как следует из представленных материалов, после увеличения дозы ГК и подключения колхицина получена

значимая положительная динамика, были купированы клинические и лабораторные признаки системного воспаления, наступило разрешение пневмонии. Пациент был выписан на 18-е сут. в удовлетворительном состоянии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка М., 42 года, с 28 лет страдала хроническим гломерулонефритом. В 2013 г. после 8-месячного периода заместительной почечной терапии (гемодиализа) в связи с ХБП5 была трансплантирована почка. Иммуносупрессивная терапия проводилась такролимусом 3 мг/сут; микофеноловой кислотой (Майфортик) 720 мг/сут, в комбинации с метилпреднизолоном 4 мг/сут. Ухудшение самочувствия отмечала в течение 3 дней, когда появились слабость, повышение температуры до 39,5 °С. Амбулаторно была выполнена КТ ОГК: двухсторонняя полисегментарная пневмония (высокая вероятность COVID-19), процент поражения 6%. Пациентка была госпитализирована.

В 1-й день госпитализации: температура 37,5 °С SpO₂ 96%, сухой кашель, одышки нет, СРБ 5,77 мг/л, ЛДГ 164 У/л, ферритин 221 нг/мл; Д-димер 0,23 нг/мл. Проведена следующая коррекция лечения: отмена микофеноловой кислоты; доза такролимуса оставлена прежняя – 3 мг/сут, назначен гидроксихлорохин (Плаквенил) по 200 мг 2 раза, в последующие дни 100 мг/сут; азитромицин 250 мг 1 раз; эноксапарин 0,8 2 раза п/к; доза метилпреднизолона была увеличена до 16 мг/сут.

3-и сут. госпитализации сохраняется субфебрильная температура,

SpO₂ 95%. В анализах крови: лейкоциты $3,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 110×10^9 /л, СРБ 47,64 мг/л, ЛДГ 394 У/л, ферритин 426 нг/мл; Д-димер 2,34 нг/мл. Выполнено КТ ОГК: двухсторонняя полисегментарная пневмония (высокая вероятность COVID-19), процент поражения 25%. В связи с увеличением объема поражения, наличием высокой активности процесса, лейкопении, умеренной тромбоцитопении усилена противовоспалительная терапия: назначен метилпреднизолон в/в в суточной дозе 120 мг.

5-е сут. госпитализации: лихорадки нет. SpO₂ 92%. В анализах крови: лейкоциты $4,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты 182×10^9 /л, СРБ 44,85 мг/л, ЛДГ 502 У/л, ферритин 501 нг/мл; Д-димер 2,34 нг/мл. Выполнено КТ ОГК: двухсторонняя полисегментарная пневмония (высокая вероятность COVID-19), процент поражения 45%. Ввиду неэффективности терапии ГК, принято решение о применении ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба. Пациентке проведена инфузия тоцилизумаба 400 мг в/в.

7-е сут. госпитализации: SpO₂ 90%, на кислородной маске SpO₂ 96%. В анализах крови: лейкоциты $5,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 240×10^9 /л, СРБ 70,1 мг/л, ЛДГ 585 У/л, ферритин 615 нг/мл; Д-димер 1,34 нг/мл. Выполнено КТ ОГК: двухсторонняя полисегментарная пневмония (высокая вероятность COVID-19), процент поражения 70%. Повторно введен тоцилизумаб 800 мг в/в.

8-е сут. госпитализации: SpO₂ 72%, переведена на неинвазивную ИВЛ. Выполнено КТ ОГК: двухсторонняя полисегментарная пневмония (высокая вероятность

COVID-19), процент поражения 70%. СРБ 58,1 мг/л, ЛДГ 479 У/л, ферритин 692 нг/мл. Ввиду нарастания явлений системного воспаления и объема поражения легких, для профилактики тромботической микроангиопатии было принято решение о проведении плазмафереза.

9-е сут.: продолжается неинвазивная ИВЛ, СРБ 36,2 мг/л, ЛДГ 402 У/л, ферритин 688 нг/мл. К лечению добавлен олокизумаб 64 мг в/в.

13-е сут.: продолжается неинвазивная ИВЛ, проводится плановая терапия метилпреднизолоном и эноксапарином, уровень СРБ снизился до 21,1 мг/л, ЛДГ 337 У/л, ферритина – до 564 нг/мл.

16-е сут. госпитализации: выполнено КТ ОГК: двухсторонняя полисегментарная пневмония (высокая вероятность COVID-19), процент поражения 50%.

21-е сут.: пациентка переведена на кислородную маску, SpO₂ 95%, СРБ 4,48 мг/л, ЛДГ 255 У/л, ферритин 512 нг/мл. Отменен метилпреднизолон в/в.

33-е сут.: SpO₂ 94–96% без кислородной поддержки. КТ ОГК: двухсторонняя полисегментарная пневмония (высокая вероятность COVID-19), процент поражения 25% в стадии разрешения. Лабораторные показатели в норме.

40-е сут.: лабораторные показатели в норме. КТ ОГК: двухсторонняя полисегментарная пневмония (высокая вероятность COVID-19), процент поражения 20% в стадии разрешения. Пациентка была выписана с рекомендациями продолжить плановый прием иммунодепрессантов (такролимуса и микофеноловой кислоты), метилпреднизолона 12 мг/сут с последующим снижением дозы до 4 мг, апиксабана 10 мг/сут.

Заключительный диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени. ДН II».

Лечение проводилось согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9. В качестве этиотропного препарата применен гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином, патогенетическая терапия проводилась ГК (дексаметазон + метилпреднизолон), ингибиторами ИЛ-6 (повторное введение тоцилизумаба, затем олокизумаб), прямыми антикоагулянтами. Проведена коррекция исходной базовой иммуносупрессивной терапии в виде отмены микофеноловой кислоты. Следует подчеркнуть, что у данной пациентки не применялись антибиотики ввиду отсутствия клинических и лабораторных признаков активации бактериальной инфекции.

Больная поступила на 3-и сут. от начала заболевания с симптомами интоксикации и незначительным объемом поражения 6%, ухудшение отмечено с 6-х сут. от начала заболевания с прогрессированием к 10-м сут. до 70% поражения легочной ткани. В связи с этим проведена коррекция лечения: была увеличена доза ГК, подключен в/в метилпреднизолон, проводилось повторное введение тоцилизумаба на 8-й и 11-й день от начала заболевания, на 12-й день введен олокизумаб. Активная антицитокиновая терапия в сочетании с высокими дозами ГК и лечебным режимом эноксапарина оказала клинический

эффект: с 12-го дня от начала заболевания отмечается уменьшение уровня СРБ, а к 19-му – уменьшение объема поражения до 50%. В связи с медленным разрешением пневмонии и стабилизацией состояния пациентки общий срок госпитализации составил 40 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ течения КИ у реципиентов почечного трансплантата показал, что даже при отсутствии признаков тяжелой интоксикации и большого объема поражения легких в дебюте заболевания для этой категории больных характерна быстрая прогрессия пневмонии с резким снижением показателей оксигенации и нарастанием маркеров системного воспаления. Кроме того, пациенты с трансплантированной почкой представляют группу риска по присоединению оппортунистической инфекции, в т. ч. пневмоцистной, на фоне тяжело протекающей коронавирусной пневмонии. Два летальных исхода, наступивших у пациентов с трансплантированной почкой, были обусловлены пневмоцистной пневмонией. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос о необходимости включения ко-тримоксазола в схему лечения тяжелой КИ у реципиентов почечного трансплантата.

С учетом высокого риска развития дисфункции почечного трансплантата вследствие тромботической микроангиопатии чрезвычайно важно выполнять рекоменда-

ции по адекватной антикоагуляции с применением прямых антикоагулянтов в эффективных дозировках. Дискуссионным остается вопрос о плановой антибактериальной терапии. По нашим наблюдениям возможно быстрое разрешение пневмонии и достижение благоприятного исхода без применения антибиотиков, если не возникло отдельных показаний к их включению.

Важным компонентом лечения тяжелой КИ у реципиентов почечного трансплантата, как и в общей популяции, является противовоспалительная терапия, включающая ГК и ингибиторы ИЛ-6 [28–30]. Применение высоких доз ГК и повторное введение ингибиторов ИЛ-6, в т. ч. сочетанное применение прямых ингибиторов этого цитокина и блокаторов рецептора ИЛ-6, позволяет достичь более быстрого и значимого клинического эффекта. У отдельных пациентов противовоспалительная терапия проводилась комбинацией ГК и колхицином, который продемонстрировал достаточно высокую эффективность и безопасность у реципиентов почечного трансплантата. С учетом имеющихся клинических наблюдений чрезвычайно актуальным является дальнейший анализ целесообразности включения колхицина как самостоятельной опции при лечении тяжелой КИ, протекающей с высокой активностью и системными проявлениями.



Поступила / Received 28.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2021

Принята в печать / Accepted 25.08.2021

Список литературы

1. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W. et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
2. Du Toit A. Outbreak of a Novel Coronavirus. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(3):123. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>.
3. Bassetti M, Vena A, Giacobbe D. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13209. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>.
4. Roser M, Mathieu E, Rod s-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E. et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *OurWorldInData.org*. 2020. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
5. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
6. Zeng Z, Sha T, Zhang Y, Wu F., Hu H, Li H. et al. Hypertension in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20054825>.
7. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J. et al. COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380–1388. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>.
8. Rossi P.G., Marino M., Formisano D., Venturelli F., Vicentini M., Grilli R. Characteristics and outcomes of a cohort of SARS-CoV-2 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLoS ONE*. 2020;15(8):e0238281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238281>.
9. Zhou F, Yu T, Du R., Fan G., Liu Y, Liu Z. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
10. Котенко О.Н., Артюхина Л.Ю., Фролова Н.Ф., Столярев Е.С. Особенности ведения реципиентов почечного трансплантата с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(4):69–74. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-69-74>.
11. Maggiore U., Abramowicz D., Crespo M., Mariat C., Mjoen G., Peruzzi L. et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(6):899–904. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa130>.
12. Akalin E., Azzi Y., Bartash R., Seethamraju H., Parides M., Hemmige V. et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382:2475–2477. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>.
13. Pereira M.R., Mohan S., Cohen D.J., Husain S.A., Dube G.K., Ratner L. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800–1808. <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>.
14. Fernandez-Ruiz M., Andres A., Lo n z C., Delgado J.F., L pez-Medrano F., San Juan R. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1849–1858. <https://doi.org/10.1111/ajt.15929>.
15. Alberici F.D., Delbarba E., Manenti C., Econimo L., Valerio F., Pola A. et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidneytransplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;90(6):1083–1088. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.002>.
16. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
17. Лекарева И.В., Емельянова А.Л., Калинина Е.В. Новая коронавирусная инфекция – чему мы научились за последние месяцы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;4(76):76–79. Режим доступа: <http://vestnik.volgmed.ru/ru/article/3826>.
18. Заяцев А.А. COVID-19: дискуссионные аспекты ведения пациентов. *Терапия*. 2020;(5):20–24. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.20-24>.
19. Barlow A., Landolf K.M., Barlow B., Yeung S.Y.A., Heavner J.J., Claassen C.W., Heavner M.S. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):416–437. <https://doi.org/10.1002/phar.2398>.
20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
21. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
22. Rentsch C.T., Kidwai-Khan F., Tate J.P., Park L.S., King J.T., Skanderson M. et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and

- Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54–75 Years. Preprint. *medRxiv*. 2020;2020.04.09.20059964. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059964>.
23. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
 24. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple Organ Infection and the Pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
 25. Силицын В.Е., Тюрин И.Е., Митков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОПР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмоний при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2). *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(2):72–89. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89>.
 26. Киселев Ю.Ю., Матвеев А.В., Сычев Д.А. Возможность и перспективы применения препарата колхицина у пациентов с COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2020;(4 Suppl.):71–74. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-71-74>.
 27. Lopes M.I., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Amaral N.B., Menezes P.I., Dib S.M. et al. Beneficial effects of colchicines for moderate to severe COVID-19: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open*. 2021;7(1):e001455. <http://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001455>.
 28. 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. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
 29. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
 30. Diurno F., Numis F.G., Porta G., Cirillo F., Maddaluno S., Ragozzino A. et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–4047. https://doi.org/10.26355/eurev_202004_20875.
 1. Zhou P., Yang X., Wang X., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
 2. Du Toit A. Outbreak of a Novel Coronavirus. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(3):123. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>.
 3. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13209. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>.
 4. Roser M., Mathieu E., Rod s-Guirao L., Appel C., Giattino C., Ortiz-Ospina E. et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *OurWorldInData.org*. 2020. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
 5. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
 6. Zeng Z., Sha T., Zhang Y., Wu F., Hu H., Li H. et al. Hypertension in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20054825>.
 7. Feng Y., Ling Y., Bai T., Xie Y., Huang J., Li J. et al. COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380–1388. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>.
 8. Rossi P.G., Marino M., Formisano D., Venturelli F., Vicentini M., Grilli R. Characteristics and outcomes of a cohort of SARS-CoV-2 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLoS ONE*. 2020;15(8):e0238281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238281>.
 9. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 10. Kotenko O.N., Artyukhina L.Yu., Frolova N.F., Stolyarevich E.S. Clinical course and approaches to therapy in kidney transplant recipients with the novel COVID-19 disease. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(4):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-69-74>.
 11. Maggiore U., Abramowicz D., Crespo M., Mariat C., Mjoen G., Peruzzi L. et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(6):899–904. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa130>.
 12. Akalin E., Azzi Y., Bartash R., Seethamraju H., Parides M., Hemmige V. et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382:2475–2477. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>.
 13. Pereira M.R., Mohan S., Cohen D.J., Husain S.A., Dube G.K., Ratner L. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800–1808. <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>.
 14. Fernandez-Ruiz M., Andres A., Loiaz C., Delgado J.F., L pez-Medrano F., San Juan R. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1849–1858. <https://doi.org/10.1111/ajt.15929>.
 15. Alberici F.D., Delbarba E., Manenti C., Econimo L., Valerio F., Pola A. et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidneytransplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;90(6):1083–1088. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.002>.
 16. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
 17. Lekareva I.V., Emelyanova A.L., Kalina E.V. New coronaviral infection – what we have learned and done during recent months. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;4(76):176–179. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.volgmed.ru/ru/article/3826>.
 18. Zaitzev A.A. COVID-19: controversial aspects of patients' curation. *Terapiya = Therapy*. 2020;(5):20–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.20-24>.
 19. Barlow A., Landolf K.M., Barlow B., Yeung S.Y.A., Heavner J.J., Claassen C.W., Heavner M.S. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):416–437. <https://doi.org/10.1002/phar.2398>.
 20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 21. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
 22. Rentsch C.T., Kidwai-Khan F., Tate J.P., Park L.S., King J.T., Skanderson M. et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54–75 Years. Preprint. *medRxiv*. 2020;2020.04.09.20059964. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059964>.
 23. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
 24. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple Organ Infection and the Pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
 25. Sinitsyn V.E., Tyurin I.E., Mitkov V.V. Consensus Guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) "Role of Imaging (X-ray, CT and US) in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia" (version 2). *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;101(2):72–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89>.
 26. Kiselev Yu.Yu., Matveev A.V., Sychev D.A. Current and future use of colchicine in patients with COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(4 Suppl.):71–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-71-74>.
 27. Lopes M.I., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Amaral N.B., Menezes P.I., Dib S.M. et al. Beneficial effects of colchicines for moderate to severe COVID-19: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open*. 2021;7(1):e001455. <http://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001455>.
 28. 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. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
 29. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
 30. Diurno F., Numis F.G., Porta G., Cirillo F., Maddaluno S., Ragozzino A. et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–4047. https://doi.org/10.26355/eurev_202004_20875.

Информация об авторах:

Лекарева Ирина Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; doctorlekareva@mail.ru

Емельянова Анна Львовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; alemelianova@yandex.ru

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; elenacherevkova@mail.ru

Бабаева Аида Руфатовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; arbabaeva@list.ru

Щербинина Елена Викторовна, главный врач, Клиническая больница №4; 400065, Россия, Волгоград, ул. Ополченская, д. 40; kb4@volganet.ru

Information about the authors:

Irina V. Lekareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Intermediate Level Therapy, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; doctorlekareva@mail.ru

Anna L. Emelianova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Intermediate Level Therapy, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; alemelianova@yandex.ru

Elena V. Kalinina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Intermediate Level Therapy, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; elenacherevkova@mail.ru

Aida R. Babaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Intermediate Level Therapy, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; arbabaeva@list.ru

Elena V. Scherbinina, Chief Physician, Clinical hospital No. 4; Volgograd, 40, Opolchenskaya St., Volgograd, 400065, Russia; kb4@volganet.ru

Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением бедаквилина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом

В.А. Аксенова^{1,2}, Н.И. Клевно^{1,2}✉, n.i.klevno@mail.ru, А.В. Казаков^{1,2}, Д.А. Кудлай^{2,3}, А.Д. Пахлавонova¹, Е.А. Сокольская¹, С.Л. Наконечная¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

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

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Лечение детей, больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ), представляет сложную задачу, обусловленную многими факторами: длительностью лечения, отсутствием препаратов с детскими дозировками, возрастными ограничениями (в соответствии с инструкцией) по применению препаратов резервного ряда.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность режимов химиотерапии с включением бедаквилина у детей, больных туберкулезом органов дыхания с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Материалы и методы. Было проведено несравнительное когортное проспективное исследование на базе детско-подросткового отделения Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний в 2017–2019 гг. В исследование вошли 24 пациента с МЛУ-ТБ (установленным или предполагаемым) в возрасте от 5 до 17 лет, в схему лечения которых был включен прием бедаквилина на протяжении 24 нед. Длительность наблюдения пациентов составила 24 мес.

Результаты. Оценка схемы химиотерапии с включением бедаквилина проведена у 24 пациентов с МЛУ-ТБ. Можно констатировать достаточный уровень безопасности применения препарата в течение 24 нед.: нежелательные явления, предположительно связанные непосредственно с приемом бедаквилина, отмечены лишь у одного пациента из 24 (4,2%; 95% ДИ: 0,7–20,3%). Эффективность режима химиотерапии, включающего бедаквилин в сочетании с другими противотуберкулезными резервными препаратами, не вызывает сомнения: положительная клинико-рентгенологическая динамика и прекращение бактериовыделения к концу 24-недельного курса лечения отмечены у всех исследуемых пациентов. В процессе двухлетнего наблюдения ни в одном случае не наблюдалось обострения туберкулезного процесса. У всех пациентов достигнуто клиническое излечение туберкулеза.

Заключение. Включение нового препарата бедаквилин в схему химиотерапии детей в возрасте 5–17 лет, больных МЛУ-ТБ, является эффективным и безопасным.

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

Для цитирования: Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Пахлавонova А.Д., Сокольская Е.А., Наконечная С.Л. Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением бедаквилина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом. *Медицинский совет.* 2021;(16):138–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-138-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of regimen containing bedaquiline in children with drug-resistant tuberculosis

Valentina A. Aksenova^{1,2}, Nadezhda I. Klevno^{1,2}✉, n.i.klevno@mail.ru, Alexey V. Kazakov^{1,2}, Dmitry A. Kudlay^{2,3}, Aziza D. Pakhlavonova¹, Ekaterina A. Sokolskaya¹, Sofya L. Nakonechnaya¹

¹ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia

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

³ National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. The treatment of children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis (MDR / XDR-TB) is a difficult task due to many factors: the duration of treatment, the lack of drugs with children's dosages, age restrictions (according to the drug instructions).

Purpose of the study. To assess the efficacy and safety of regimen with the inclusion of bedaquiline in children and adolescent with respiratory tuberculosis with drug-resistant tuberculosis.

Materials and methods. The study is prospective, cohort, non-comparative from the period 2017–2019. We included 24 patients aged 5 to 17 years with MDR-TB (established or suspected) began regimen containing bedaquiline for 24 weeks. The duration of observation of patients included in the study was 24 months.

Results. We can state a sufficient level of safety of using the latter for 24 weeks: adverse events presumably associated directly with the intake of bedaquiline were noted in only 1 patient out of 24 (4.2%; 95% CI 0.7–20.3). The efficacy of a regimen containing bedaquiline in combination with other anti-tuberculosis reserve drugs is beyond doubt: positive clinical and radiological dynamics and cessation of bacterial excretion by the end of the 24-week course of treatment were noted in all patients included in the study. In the course of 2-year follow-up, no exacerbation of the tuberculous process was observed in any case. All patients achieved clinical cure of tuberculosis.

Conclusion. Regimen containing bedaquiline for children aged 5–17 years with multidrug-resistant tuberculosis is effective and safe.

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

For citation: Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pakhlavonova A.D., Sokolskaya E.A., Nakonechnaya S.L. Efficacy and safety of regimen containing bedaquiline in children with drug-resistant tuberculosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-138-146>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лечение детей, больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ), представляет сложную задачу, обусловленную многими факторами: длительностью лечения, отсутствием препаратов с детскими дозировками, возрастными ограничениями (в соответствии с инструкцией) по применению препаратов резервного ряда. Для детей с МЛУ/ШЛУ-ТБ часто бывает трудно подобрать по крайней мере четыре активных препарата, которые необходимы для составления эффективной схемы лечения [1, 2].

В то же время в последние годы активно идут клинические испытания новых эффективных препаратов для лечения МЛУ-ТБ, таких как деламанид, бедаквилин, линезолид. Однако лишь небольшое число клинических исследований проведено с участием детей для определения оптимальных режимов противотуберкулезной химиотерапии (ХТ) с включением этих препаратов [3–5].

Тем не менее накоплен достаточный опыт, свидетельствующий о том, что для лечения детей с МЛУ/ШЛУ-ТБ следует использовать схемы ХТ, включающие фторхинолоны и новые противотуберкулезные препараты, и, как показывают результаты систематических обзоров, без риска возникновения выраженных нежелательных явлений (НЯ) [3, 6, 7].

Основываясь на самых последних и разносторонних имеющихся фактических данных, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. опубликовала новое Сводное руководство по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза¹. Настоящее руководство заменяет собой другие рекомендации ВОЗ, касающиеся лечения МЛУ-ТБ. ВОЗ настоятельно рекомендует включать в схему лечения МЛУ-ТБ высокоэффективные препараты,

к которым отнесены фторхинолоны (левофлоксацин/моксифлоксацин), бедаквилин (Bdq) и линезолид [8–12]. Разработка и внедрение принципиально новых схем ХТ у детей с включением Bdq являются весьма актуальной задачей, поскольку в России, как и во всем мире, наблюдается рост числа детей с туберкулезом, вызванным микобактериями с МЛУ [13].

Бедаквилин (Сиртуро) представляет собой диарилхинолин – принципиально новый класс противотуберкулезных препаратов с бактерицидным действием [14]. Препарат Bdq имеет уникальную структуру и оказывает мощное подавляющее действие *in vitro* на устойчивые к лекарственным средствам штаммы микобактерии туберкулеза – *M. tuberculosis* (МБТ). Регистрационное удостоверение на Bdq было выдано в США в декабре 2012 г., торговое наименование «СИРТУРО»TM (SIRTUROTM). Это было первое новое лекарство от туберкулеза более чем за 40 лет, одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения мультирезистентного туберкулеза. По состоянию на 2016 г. препарат Bdq был утвержден к применению более чем в 40 странах, включая США, Европейский союз, Южную Корею, Южную Африку, Филиппины, Индию, Перу и Россию. В России уже накоплен достаточный опыт применения Bdq в схемах лечения взрослых пациентов с оценкой их безопасности и эффективности [15–18].

В последние годы возрастает интерес к клиническим исследованиям по применению Bdq, деламанида в схемах лечения детей с МЛУ-ТБ с появлением систематических обзоров эффективности, безопасности и переносимости новых препаратов у пациентов младше 18 лет [2–5, 19, 20]. Активно ведутся разработка и апробация педиатрической рецептуры SIRTURO® (Bdq) в рамках глобальной программы детских исследований компании Johnson & Johnson.

В 2019 г. FDA выдало разрешение на использование таблеток SIRTURO® 100 мг в составе комбинированной

¹ World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

терапии у пациентов подросткового возраста (от 12 до 17 лет и весом не менее 30 кг) с МЛУ-ТБ легких. В мае 2020 г. фармацевтические компании Janssen из Johnson & Johnson объявили о том, что FDA предоставило разрешение на новую, педиатрическую, рецептуру SIRTURO® для применения в составе комбинированной терапии при лечении взрослых и детей пяти лет и старше и весом не менее 15 кг с МЛУ-ТБ². Новая таблетка с дозировкой 20 мг может быть диспергирована в воде, в качестве альтернативы ее можно измельчать и смешивать с мягкой пищей непосредственно перед употреблением. Кроме того, компания Johnson & Johnson планирует дальнейшие исследования по применению Bdq у детей в возрасте от двух до четырех лет и у младенцев младше двух лет.

Таким образом, исследования схем ХТ, включающие новые эффективные препараты, в т. ч. Bdq, для лечения детей различных возрастов с МЛУ-ТБ, являются в настоящее время актуальными.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность режимов ХТ с включением Bdq у детей, больных туберкулезом органов дыхания с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Исследование проспективное, несравнительное, выполнено на базе детско-подросткового отделения Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (НМИЦ ФПИ) в рамках клинической апробации «Метод совершенствования лечения детей, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» (протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, идентификационный № 1–4, 2017–2019 гг.).

В исследование вошли 24 пациента обоих полов в возрасте от 5 до 17 лет включительно.

Выборка пациентов. Перед включением в исследование пациенты и (или) их родители (законные представители) подписывали форму информированного согласия, в котором были указаны цель, задачи и план клинического исследования.

Критериями включения в исследование служили:

- возраст пациента от 5 до 17 лет включительно;
- установленный диагноз легочного туберкулеза с МЛУ возбудителя (устойчивость как минимум к изониазиду и (или) рифампицину) или предполагаемая ЛУ возбудителя (заболевшие путем семейного или бытового контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ);
- установленная клинико-рентгенологическая активность туберкулезного процесса.

Критериями невключения были:

- ВИЧ-инфекция у пациента;

■ высокая активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки крови, повышение общего билирубина сыворотки выше верхней границы нормы.

Исключали пациента из исследования при получении результата тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) с чувствительностью МБТ к рифампицину; при развитии неустраиваемых НЯ, требующих прекращения приема Bdq.

Перед назначением режима ХТ с включением Bdq уточняли жалобы пациента, проводили осмотр, исследование общих клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (билирубин, трансаминазы, глюкоза), на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, электрокардиографию (ЭКГ) с определением интервала QT, рентгенологическое исследование органов грудной клетки с обязательным проведением компьютерной томографии (КТ). Все пациенты были осмотрены окулистом, оториноларингологом. По показаниям назначались консультации кардиолога, невролога, гинеколога, педиатра.

Всем пациентам проводили микробиологическое исследование доступного биологического материала: мокроты, смыва с бронхов, плеврального экссудата, биоптатов методом люминесцентной микроскопии, ускоренными молекулярно-генетическими методами, методом посева с определением ЛЧ МБТ с использованием автоматизированных систем BACTEC™ MGIT™ 960 и плотных сред.

Контрольные исследования крови, мочи, ЭКГ проводили ежемесячно на фазе интенсивной терапии, КТ легких – в конце 12-й и 24-й недель, затем 1 раз в 6 мес. По показаниям обследование проводили внепланово.

Дозирование бедаквилина в схеме химиотерапии.

Выбор схемы ХТ в каждом конкретном случае основывали на результатах ТЛЧ изолята МБТ, полученного от пациента, или в случае отсутствия бактериовыделения – на данных спектра ЛУ возбудителя предполагаемого источника инфекции. В комбинацию подобранных противотуберкулезных препаратов (ПТП) включали Bdq. Назначение пациенту режима ХТ, включающего Bdq, подтверждала центральная врачебная комиссия НМИЦ ФПИ.

Дозу Bdq подбирали в зависимости от возраста детей (в соответствии с клиническими рекомендациями ВОЗ): пациенты в возрасте от 12 до 18 лет (условно первая когорта) принимали препарат в дозе 400 мг 1 раз в сутки первые 2 нед., затем в дозе 200 мг 3 раза в неделю (интервал между приемами не менее 48 ч) на протяжении 22 нед. (таблетка 100 мг); пациенты в возрасте от 5 до 12 лет (условно вторая когорта) – в дозе 200 мг 1 раз в сутки первые 2 нед., затем в дозе 100 мг 3 раза в неделю на протяжении 22 нед.

Общий курс приема Bdq составлял 24 нед. (фаза интенсивной терапии в соответствии с инструкцией к препарату и рекомендациями ВОЗ). После завершения 24-недельного лечения Bdq пациенты продолжали курс ХТ в течение 18–20 мес., как регламентировано методическими рекомендациями [21].

Критерии безопасности химиотерапии. Оценка безопасности и переносимости схем ХТ с Bdq включала еже-

² Johnson & Johnson. U.S. FDA Approves New Pediatric Formulation of SIRTURO® (bedaquiline) as Part of Combination Therapy to Treat Children with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2020. Available at: <https://www.jnj.com/u-s-fda-approves-new-pediatric-formulation-of-sirturoo-bedaquiline-as-part-of-combination-therapy-to-treat-children-with-pulmonary-multidrug-resistant-tuberculosis>.

месячный мониторинг НЯ, тестирование остроты зрения, оценку результатов лабораторных анализов, ЭКГ. По возможности проводили тестирование слуха у пациентов, получавших инъекционные препараты.

Основным критерием оценки безопасности и переносимости режимов ХТ, включавших Bdq, считали долю больных с необратимыми побочными реакциями на препараты, которая не должна превышать 10% случаев [1, 15, 20].

Ожидаемыми у детей были следующие НЯ (анализ лечения 30 детей в открытом многокогортном исследовании³): в возрастной группе 12–17 лет (15 чел.) наиболее частыми побочными реакциями были артралгия (у 6 из 15 пациентов – 40%), тошнота, боль в животе (у 2 пациентов из 15 – по 13%); в возрастной группе 5–11 лет (15 чел.) наиболее частые побочные реакции были связаны с повышением уровня печеночных ферментов (у 5 из 15 пациентов – 33%).

Кроме того, удлинение интервала QTc более 450 мс служило показателем непереносимости Bdq и критерием его отмены.

Критерии эффективности лечения. Эффективность оценивали по срокам прекращения бактериовыделения, динамике клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза, отсутствию обострения и рецидива заболевания.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программы MS Excel. Применяли методы описательной статистики с определением среднего значения, вычислением ошибки доли, 95%-е доверительные интервалы частот (95% ДИ).

Характеристика пациентов. В исследование вошли дети (возраст 5–17 лет включительно) с туберкулезом органов дыхания (с установленной или предполагаемой МЛУ возбудителя), направленные в НМИЦ ФПИ на лечение из различных регионов России. Доля детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно (условная первая когорта) составила 83,3% (20 из 24 чел.). Средний возраст детей этой когорты составил $14,0 \pm 3,5$ лет. Моложе 12 лет (условная вторая когорта) были 4 ребенка, из них в возрасте 5 лет – 1 и в возрасте 6 лет – 3 пациента. Преобладали лица женского пола – 20 из 24 чел. (83,3%).

Диагноз туберкулеза устанавливали на основании результатов микробиологических, клинических, рентгенологических (КТ легких), эпидемиологических и иммунологических (диагностические тесты) исследований⁴.

Поскольку большинство пациентов были старше 12 лет (первая когорта), в структуре клинических форм туберкулеза преобладали вторичные процессы, часто распространенные и осложненные (19 из 24 чел. – 79,2%). Инфильтративный туберкулез легких диагностирован в 45,8% случаев (у 11 из 24 чел. первой когорты). Из них у 10 подростков – с двусторонним поражением или поражением более двух сегментов в одном легком; у 9 – с деструкцией легочной ткани и очагами обсеменения.

У одного подростка из 24 (4,17%) диагностирована казеозная пневмония, в трех случаях (12,5%) – диссеминированный и в четырех (16,7%) – фиброзно-кавернозный туберкулез. Только у одного пациента из 24 (4,17%) диагностирован очаговый туберкулез.

С первичными формами туберкулеза органов дыхания было два ребенка (вторая когорта) из 24 (8,3%): оба с первичным туберкулезным комплексом (ПТК).

Все процессы диагностированы в фазе инфильтрации. Осложнения в виде кровохарканья, пневмоторакса, плеврита наблюдались у трех пациентов из 24 (12,5%), туберкулез бронхов и бронхолегочное поражение – у одного ребенка с диссеминированным туберкулезом и у одного – с ПТК.

В 33,3% случаев туберкулезный процесс у пациентов сочетался с неспецифическими заболеваниями, наиболее значимыми из которых считали: сахарный диабет I типа у трех пациентов, гипотиреоз (узловой зоб) у двух пациентов, по одному пациенту с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), буллезной эмфиземой легких, нейросенсорной тугоухостью и осложненной катарактой.

Таким образом, дети и подростки, вошедшие в исследование, страдали достаточно тяжелым течением туберкулезного процесса, 1/3 из них имела сопутствующие заболевания, что изначально могло оказывать негативное влияние на эффективность лечения.

Контакт с больными МЛУ-ТБ был установлен у 14 из 24 (58,3%) детей. Сведения о ЛУ МБТ у источника инфекции были указаны в направительных документах у 10 из 14 детей (71,4%) с известным контактом. В четырех случаях отмечено, что ребенок из очага смерти больного туберкулезом с МЛУ-ТБ. У всех больных туберкулезом в предполагаемом источнике была установлена ЛУ МБТ к изониазиду и рифампицину (HR) с дополнительной ЛУ к другим противотуберкулезным препаратам: в 64,3% случаев (у 9 из 14 взрослых, больных туберкулезом) наблюдалась ЛУ МБТ не менее чем к четырем препаратам, в 28,6% случаев (у 4 из 14) отмечена пре-ШЛУ МБТ и в 28,6% (у 4 из 14) – ШЛУ МБТ. Наиболее часто дополнительная ЛУ МБТ встречалась к стрептомицину и этамбутолу – в 35,7% (у 5 из 14 больных). ЛУ к канамицину наблюдалась в 28,6% случаев (у 4 из 14 больных). ЛУ к пипразинамиду, протионамиду, как и к капреомицину, зарегистрирована в двух случаях (14,3%). ЛЧ МБТ к препаратам, наряду с ЛУ, определена (отмечена в направительных документах) у 9 из 14 (64,3%) взрослых, больных туберкулезом, что также учитывали при назначении ХТ детям из контакта при отсутствии собственного ТЛЧ.

Более чем у 1/3 детей (8 из 24 – 33,3%) туберкулез был выявлен при обращении к врачу с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, повышенную потливость, снижение аппетита и веса, кашель (часто с мокротой), головную боль. У пяти пациентов (27,7%) отмечались повышение температуры тела до 38–39 °С, одышка, выраженные симптомы интоксикации, в трех случаях – боли за грудиной, кровохарканье.

Все дети до выявления заболевания были инфицированы МБТ (по динамике туберкулиновых проб) в течение

³ Johnson & Johnson. U.S. FDA Approves New Pediatric Formulation of SIRTURO® (bedaquiline) as Part of Combination Therapy to Treat Children with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2020. Available at: <https://www.jnj.com/u-s-fda-approves-new-pediatric-formulation-of-sirturo-bedaquiline-as-part-of-combination-therapy-to-treat-children-with-pulmonary-multidrug-resistant-tuberculosis>.

⁴ Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420248060?marker=6500IL>.

двух и более лет. Пробы на высвобождение ИФН-γ были положительными у 23 пациентов из 24 (96%). Всем детям проведена проба с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), в 50% случаев с гиперчувствительностью к белкам CFP-10 и ESAT-6.

До назначения лечения МБТ (*M. tuberculosis complex*) обнаружены у 19 пациентов (в т. ч. у 3 пациентов в смыве с бронхов): методом ПЦР с определением мутаций, ассоциированных с ЛУ в ДНК МБТ у 13 чел., культуральным методом с исследованием ЛЧ МБТ на жидких средах (автоматизированные системы ВАСТЕС) – у 16 больных и на плотных питательных средах (ППС) – у 3 пациентов (у 8 пациентов – методом ПЦР и ВАСТЕС, у 1 пациента – методом ПЦР, ВАСТЕС, ППС).

Следует отметить, что МЛУ МБТ к HR в 100% случаев (у 19 из 19 детей) сочеталась с дополнительной ЛУ к другим антимикробным препаратам, в 59% случаев ЛУ установлена к четырем и более препаратам. У шести пациентов (27,3%) зарегистрирована ШЛУ МБТ (к HR, к фторхинолонам и как минимум к инъекционному ПТП), у 7 больных (31,8%) – пре-ШЛУ (ЛУ к HR в сочетании с ЛУ к инъекционным и другим препаратам, но не фторхинолонам).

Спектр ЛУ МБТ к ПТП у пациентов, вошедших в исследование, представлен в *табл. 1*.

Неожиданно высоким оказался уровень ЛУ МБТ к фторхинолонам (как следует из *табл. 1*) – в половине случаев (57,9%), у трех пациентов определялась одномоментная ЛУ к Ofx, Lfx и Mfx. Часто встречалась дополнительная ЛУ МБТ к этамбутолу (52,6%). Среди инъекционных препаратов наиболее часто ЛУ МБТ наблюдалась

к канамицину – у 42,1% пациентов. ЛУ МБТ к пиразинамиду и протионамиду приближалась к 40%.

При назначении ХТ учитывали ЛУ и ЛЧ (при наличии данных) МБТ, выделенных у пациента. В случаях, когда МБТ не были обнаружены, учитывали ЛУ возбудителя у предполагаемого источника инфекции.

В схеме ХТ, помимо Bdq, практически все пациенты (21 из 24 – 87,5%; 95% ДИ: 69–95,7) получали левофлоксацин (у трех детей была установлена ЛУ МБТ к левофлоксацину, моксифлоксацин был исключен из схемы ХТ с целью ограничения вероятности дополнительного удлинения интервала QT). Инъекционные препараты получали девять детей из 24 (37,5%; 95% ДИ: 21,2–57,3), преимущественно амикацин (пять из девяти). Трое подростков с тяжелыми процессами получали меропенем в сочетании с клавулановой кислотой (в комбинации с амоксициллином). Более 2/3 детей получали циклосерин/теризидон (21 из 24 – 87,5%; 95% ДИ: 69–95,7), более половины (58,3%; 95% ДИ: 38,8–75,5) – пиразинамид и протионамид (41,6%; 95% ДИ: 24,5–61,2). Для формирования полного режима ХТ (минимум четыре ПТП) назначали аминосалициловую кислоту (PAS) – в 29,2% (95% ДИ: 14,9–49,2) и этамбутол – в 12,5% (95% ДИ: 4,4–31) случаев. У 16 из 24 детей (66,7%; 95% ДИ: 46,7–82) в схему ХТ был включен линезолид.

Противотуберкулезные и антибактериальные препараты назначали с учетом массы тела, но не более максимально допустимой суточной дозы.

Основной курс ХТ составил $16,2 \pm 1,5$ мес. (от 12 до 24 мес. в зависимости от формы туберкулеза и динамики процесса). После отмены Bdq ХТ продолжали до завершения основного курса лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Эффективность режимов химиотерапии

Эффективность лечения с включением в схему ХТ Bdq оценивали по завершении основного курса ХТ (через 15–24 мес.) и через 24 нед. – по окончании приема пациентами Bdq, что совпадало с проведением фазы интенсивной терапии.

Завершил 24-недельный курс лечения Bdq 21 пациент из 24 (87,5%; 95% ДИ: 69–95,7), три пациента из 24 (12,5%; 95% ДИ: 4,3–31) не прошли полного обследования к концу 24-й недели (не сделана КТ легких).

Клинико-рентгенологические критерии эффективности лечения: к 24-й неделе лечения жалоб и симптомов интоксикации не зафиксировано ни в одном случае. Бактериовыделение у пациентов первой когорты в конце 8-й недели прекращено у трех пациентов из пяти, у которых МБТ были обнаружены в мокроте методом микроскопии и посева, средний срок обнаружения МБТ составил $2,6 \pm 1,4$ мес. В конце 24-й недели лечения МБТ не определяли в 100% случаев (у пациентов второй когорты наличие МБТ не регистрировали изначально).

Значительная положительная рентгенологическая динамика в конце 24-й недели комплексного лечения Bdq отмечена у 85,7% пациентов (95% ДИ: 65,4–95) –

● **Таблица 1.** Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у пациентов, вошедших в исследование (n = 19)

● **Table 1.** Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients included in the study (n = 19)

Препарат	Устойчивость микобактерий туберкулеза		95% ДИ
	Абс.	%	
Изониазид (H)	19	100	–
Рифампицин (R)	19	100	–
Пиразинамид (Z)	7	36,8	19,2–58,9
Этамбутол (E)	10	52,6	31,7–72,7
Стрептомицин (S)	5	26,3	11,8–48,8
Амикацин (Am)	3	15,8	5,5–37,6
Канамицин (Km)	8	42,1	23,2–63,7
Капреомицин (Cap)	3	15,8	5,5–37,6
Протионамид (Pto)	6	31,6	15,4–53,9
Парааминосалициловая кислота (Pas)	1	5,3	0,9–24,6
Левофлоксацин (Lfx)	3	15,8	5,5–37,6
Офлоксацин (Ofx)	8	42,1	23,2–63,7

у 18 из 21. Замедленная регрессия специфических изменений в легких отмечалась у пациентов со склонностью к формированию фиброза в легочной ткани и лимфатических узлах у двух детей (9,5%; 95% ДИ: 2,6–28,9) с первичными формами туберкулеза органов дыхания из второй когорты. Закрытие полостей распада в легочной ткани (КТ легких) к концу 24-й недели лечения зафиксировано в 94,1% случаев (у 16 из 17 больных с деструкцией легочной ткани до начала лечения). У пяти пациентов полости распада в легочной ткани удалось закрыть в сочетании с коллапсотерапией, установив клапанный бронхоблокатор в дренирующий бронх. В одном случае проведено хирургическое лечение по поводу ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

Таким образом, можно с уверенностью заключить, что оптимально подобранная схема ХТ с включением Bdq на протяжении 6 мес. у детей с МЛУ ТБ является эффективной.

Окончательный результат лечения пациентов, входивших в исследование, оценивали по завершении основного курса ХТ и наблюдения через 24 мес.

Исход туберкулезного процесса по окончании основного курса ХТ (к концу 24-й недели) – клиническое излечение – достигнуто у всех пациентов. Остаточные посттуберкулезные изменения были различны в зависимости от возраста и клинической формы туберкулеза. В первой когорте без остаточных изменений (полное рассасывание инфильтрации в легочной ткани) рентгенологически (КТ легких) отмечено у пяти подростков из 19 (26,3%; 95% ДИ: 11,8–48,8); в виде ограниченных участков фиброза, плотных единичных очагов – у 13 подростков (68,4%; 95% ДИ: 46–84,6). Выраженные остаточные изменения наблюдались у пациентки с казеозной пневмонией: уменьшение правого легкого в объеме, цирроз верхней доли справа, рассеянные немногочисленные плотные очаги. Во второй когорте у детей визуализировались кальцинаты в лимфатических узлах средостения и у одного ребенка – единичный кальцинат в легочной ткани (19%; 95% ДИ: 7,7–40).

Прогрессирования или обострения туберкулезного процесса в обеих когортах на протяжении шестимесячного курса ХТ с включением в схему Bdq и по завершении основного курса лечения и наблюдения не отмечали.

2. Безопасность и переносимость схем химиотерапии, включающих бедаквилин

В целом дети удовлетворительно переносили комбинации противотуберкулезных и антибактериальных препаратов в сформированных схемах ХТ (по анализу данных 24 больных, получающих Bdq).

Побочные нежелательные реакции на препараты у пациентов, включенных в исследование, обычно возникали на 2-й и 8-й неделях ХТ, их характер представлен в табл. 2.

НЯ (побочные реакции) на прием препаратов у пациентов, получающих схему ХТ с включением Bdq, встречались не очень часто: зарегистрировано 10 эпизодов НЯ у восьми пациентов из 24 (33,3%; 95% ДИ: 17,9–53,3). Практически все НЯ определены как легкие и устраи-

● **Таблица 2.** Нежелательные явления у детей, получающих бедаквилин в схеме химиотерапии (n = 24)

● **Table 2.** Adverse events in children receiving bedaquiline in a chemotherapy regimen (n = 24)

Характер нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 24 недель лечения	Число эпизодов		
	Абс.	%	95% ДИ
Аллергические проявления (кожные высыпания, эозинофилия)	1	4,2	0,7–20,3
Диспепсические нарушения	2	8,3	2,3–25,8
Артралгии и боли в мышцах	1	4,2	0,7–20,3
Гепатотоксические (повышение АЛТ, АСТ)	2	8,3	2,3–25,8
Гиперурикемия	1	4,2	0,7–20,3
Удлинение протромбинового времени	2	8,3	2,3–25,8
Удлинение интервала QT*	1	4,2	0,7–20,3

Примечание. * – Клинически значимых отклонений на ЭКГ (QT > 460 мс) не наблюдалось.

мые [22], серьезные были отмечены у одного пациента (4,2%; 95% ДИ: 0,7–20,3): НЯ было связано с увеличением интервала QT в динамике лечения, однако случай не был необратимым и не потребовали исключения пациента из исследования.

Следует отметить, что НЯ отмечали только у пациентов первой когорты (в возрасте 12 лет и старше), из чего можно предположить, что переносимость комбинации препаратов с включением Bdq у детей от 5 до 12 лет (вторая когорта) более удовлетворительна в сравнении с подростками (выборка детей второй когорты мала). Необходимо дальнейшее изучение схем ХТ у детей с включением новых препаратов, в т. ч. и в возрасте младше 5 лет.

Учитывая относительно небольшое число пациентов, включенных в исследование, сложно говорить о развитии наиболее частых побочных реакций на прием препаратов.

По характеру побочных реакций можно предположить, что НЯ, связанные с приемом Bdq (учитывая инструкцию по применению лекарственного препарата бедаквилин (Сиртуро)), возможны лишь в одном случае – у подростка с удлинением интервала QT в процессе лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование новой схемы ХТ с включением препарата Bdq на ограниченной когорте детей с МЛУ-ТБ в возрасте от 5 до 17 лет показало достаточный уровень безопасности его применения на протяжении 24 нед. Можно с большой вероятностью утверждать, что НЯ, связанные непосредственно с приемом Bdq, редки (в нашем исследовании предположительно лишь у одного пациента из 24 (4,2%; 95% ДИ: 0,7–20,3). Следовательно, Bdq не является значимым препаратом в развитии побочных реакций, при этом он удобен для приема в детском возрасте: существуют детские дозировки таблеток, которые легко диспергируют в воде, не вызывают неприятных вкусовых ощущений.

Эффективность режима ХТ, включающего в первую очередь Bdq, Lvf и в отдельных случаях Lzd, в сочетании с другими противотуберкулезными резервными препаратами не вызывает сомнения: положительная клинко-рентгенологическая динамика и прекращение бактерио-выделения к концу 24-недельного курса лечения отмечены у всех пациентов с бактериовыделением, включенных в исследование.

В процессе последующего двухлетнего наблюдения и обследования пациентов, вошедших в исследование, обострения туберкулезного процесса не наблюдалось ни в одном случае.

Новые схемы ХТ у детей с МЛУ-ТБ, включающие Bdq, позволяют расширить возможности успешного лечения детей, больных туберкулезом с множественной ЛУ возбудителя.

Необходимо отметить, что новые режимы ХТ с включением в них Bdq вошли в клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у детей [21].

Между тем необходимо продолжать клинические исследования по использованию новых препаратов в режимах ХТ у детей с ЛУ МБТ и изучению их эффективности и риска возникновения НЯ, как рекомендует ВОЗ в Сводном руководстве по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза⁵.



Поступила / Received 08.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2021

Принята в печать / Accepted 01.09.2021

⁵ World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

Список литературы

- Cruz A.T., Garcia-Prats A.J., Furin J., Seddon J.A. Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):831–834. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002087>.
- Donald P.R., Maher D., Qazi S. A Research Agenda to Promote the Management of Childhood Tuberculosis within National Tuberculosis Programmes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(4):370–380. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2007/00000011/00000004/art00003?sessionid=1ogva52po9358.x-ic-live-02>.
- D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., D'Alcolmo M., Rendon A. et al. Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Systematic Review. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2093–2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>.
- Svensson E.M., du Bois J., Kitshoff R., de Jager V.R., Wiesner L., Norman J. et al. Relative Bioavailability of Bedaquiline Tablets Suspended in Water: Implications for Dosing in Children. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2384–2392. <https://doi.org/10.1111/bcp.13696>.
- Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S. et al. Early Safety and Efficacy of the Combination of Bedaquiline and Delamanid for the Treatment of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: A Retrospective Cohort Study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):536–544. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2).
- Marks S.M., Mase S.R., Morris S.B. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1670–1677. <https://doi.org/10.1093/cid/cix208>.
- Trébucq A., Schwoebel V., Kashongwe Z., Bakayoko A., Kuaban C., Noeske J. et al. Treatment Outcome with a Short Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Nine African Countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(1):17–25. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498>.
- Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al. Treatment Correlates of Successful Outcomes in Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
- Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N. et al. Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-Analysis of 9,153 Patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>.
- Harauz E.P., Garcia-Prats A.J., Law S., Schaaf H.S., Kredon T., Seddon J.A. et al. Treatment and Outcomes in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002591. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591>.
- Huynh J., Marais B.J. Multidrug-Resistant Tuberculosis Infection and Disease in Children: A Review of New and Repurposed Drugs. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119864737. <https://doi.org/10.1177/2049936119864737>.
- Seddon J.A., Johnson S., Palmer M., van der Zalm M.M., Lopez-Varela E., Hughes J., Schaaf H.S. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents: Current Strategies for Prevention and Treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(2):221–237. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1828069>.
- Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;1(1):8–43. Режим доступа: <https://healthproblem.ru/files/pdf/218-pdf.pdf>.
- Кудлай Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(3): 41–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании беквакина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(5):28–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):5–17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
- Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторов Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата беквакина 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>.
- Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., Петренко Т.И., Кудлай Д.А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением беквакина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(8):38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
- 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. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170303>.
- Schaaf H.S. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach. *Indian J Pediatr*. 2019;86(8):717–724. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-02846-8>.
- Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Бармина Н.А., Баронова О.Д., Васильева И.А., Довгало И.Ф. и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 67 с. Режим доступа: https://bazanpra.ru/download/pdf/?target_url=minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4672307/.
- Munoz F.M., Weisman L.E., Read J.S., Siberry G., Kotloff K., Friedman J. et al. Assessment of Safety in Newborns of Mothers Participating in Clinical Trials of Vaccines Administered during Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(Suppl 7):S415–S427. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu727>.

- Cruz A.T., Garcia-Prats A.J., Furin J., Seddon J.A. Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):831–834. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002087>.
- Donald P.R., Maher D., Qazi S. A Research Agenda to Promote the Management of Childhood Tuberculosis within National Tuberculosis Programmes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(4):370–380. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2007/00000011/00000004/art00003>;jsessionid=1ogva52po9358.x-ic-live-02.
- D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., D'Alcolmo M., Rendon A. et al. Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Systematic Review. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2093–2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>.
- Svensson E.M., du Bois J., Kitshoff R., de Jager V.R., Wiesner L., Norman J. et al. Relative Bioavailability of Bedaquiline Tablets Suspended in Water: Implications for Dosing in Children. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2384–2392. <https://doi.org/10.1111/bcp.13696>.
- Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S. et al. Early Safety and Efficacy of the Combination of Bedaquiline and Delamanid for the Treatment of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: A Retrospective Cohort Study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):536–544. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2).
- Marks S.M., Mase S.R., Morris S.B. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1670–1677. <https://doi.org/10.1093/cid/cix208>.
- Trébucq A., Schwoebel V., Kashongwe Z., Bakayoko A., Kuaban C., Noeske J. et al. Treatment Outcome with a Short Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Nine African Countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(1):17–25. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498>.
- Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al. Treatment Correlates of Successful Outcomes in Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
- Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N. et al. Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-Analysis of 9,153 Patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>.
- Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Law S., Schaaf H.S., Kredt T., Seddon J.A. et al. Treatment and Outcomes in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002591. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591>.
- Huynh J., Marais B.J. Multidrug-Resistant Tuberculosis Infection and Disease in Children: A Review of New and Repurposed Drugs. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119864737. <https://doi.org/10.1177/2049936119864737>.
- Seddon J.A., Johnson S., Palmer M., van der Zalm M.M., Lopez-Varela E., Hughes J., Schaaf H.S. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents: Current Strategies for Prevention and Treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(2):221–237. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1828069>.
- Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovskiy E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Epidemiology of Tuberculosis in Children. *Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2019;1(1):8–43. (In Russ.) Available at: <https://healthproblem.ru/files/pdf/218-pdf.pdf>.
- Kudlay D.A. Development and Implementation of New Pharmacological Agent of the Diarylquinoline Class in Clinical Practice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and Safety of Chemotherapy Regimens with Bedaquiline in Patients with Respiratory Tuberculosis: Immediate and Final Results. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(5):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multi Drug Resistant Tuberculosis in the Countries of the Outer World and in the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(11):5–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
- Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of Using Bedaquiline in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(2):29–35. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848>.
- Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of Treating Extensive Drug Resistant Tuberculosis Patients Including Continuous Use of Bedaquiline, in Tomsk Region: Immediate and Postponed Results. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(8):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
- 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. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170303>.
- Schaaf H.S. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach. *Indian J Pediatr*. 2019;86(8):717–724. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-02846-8>.
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Barmina N.A., Baronova O.D., Vasilyeva I.A., Dovgalyuk I.F. et al. *Tuberculosis in Children: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 67 p. (In Russ.) Available at: https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4672307/.
- Munoz F.M., Weisman L.E., Read J.S., Siberry G., Kotloff K., Friedman J. et al. Assessment of Safety in Newborns of Mothers Participating in Clinical Trials of Vaccines Administered during Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(Suppl 7):S415–S427. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu727>.

Информация об авторах:

Аксенова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детско-подростковым отделом, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>; v.a.aksenova@mail.ru

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Казаков Алексей Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; D624254@gmail.com

Пахлавонова Азиза Дамировна, научный сотрудник детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3994-2620>; azizapakhlavonova@yandex.ru

Сокольская Екатерина Анатольевна, заведующая детско-подростковым отделением, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9521-8912>; SokolskayaEA@nmrc.ru

Наконечная Софья Левановна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2288-9501>; prostosonya@rambler.ru

Information about the authors:

Valentina A. Aksenova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; Professor of Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>; va.aksenova@mail.ru

Nadezhda I. Klevno, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; Professor of Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Alexey V. Kazakov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; Associate Professor of Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pharmacology Department, Pharmacy Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Personalized Medicine and Molecular Immunology Laboratory No. 71, National Research Center Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; D624254@gmail.com

Aziza D. Pakhlavonova, Researcher of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3994-2620>; azizapakhlavonova@yandex.ru

Ekaterina A. Sokolskaya, Head of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9521-8912>; SokolskayaEA@nmrc.ru

Sofya L. Nakonechnaya, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2288-9501>; prostosonya@rambler.ru

Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

О.Д. Баронова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2350-4418>, baronova_stav@mail.ru

В.А. Аксенова^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>, v.a.aksenova@mail.ru

Л.А. Барышникова^{5,6}, <https://orcid.org/0000-0001-7788-4869>, barishnikoval@yandex.ru

Д.А. Кудлай^{4,7}, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>, D624254@gmail.com

С.Л. Наконечная³, <https://orcid.org/0000-0003-2288-9501>, prostosonya@rambler.ru

¹ Краевой клинический противотуберкулезный диспансер; 355019, Россия, Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

³ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.В. Постникова; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154

⁶ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

⁷ Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. В условиях снижения напряженности эпидемической ситуации по туберкулезу в России сохраняет актуальность поиск новых путей повышения эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детей и подростков с учетом комплексного подхода к оценке всех факторов риска заболевания туберкулезом в различных возрастных группах детского населения.

Цель. Изучить комплексную характеристику групп повышенного риска заболевания туберкулезом среди детей различного возраста, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР).

Материалы и методы. В исследование ретроспективно включены 392 пациента в возрасте 2–17 лет с положительным результатом пробы с АТР. Пациенты были рандомизированы по возрасту на 3 группы: в 1-й группе было 87 детей 2–7 лет, во 2-ю группу включены 182 ребенка в возрасте 8–14 лет, в 3-ю группу – 121 пациент 15–17 лет. Дети не имели клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза и были ВИЧ-негативными.

Результаты. Среди детей и подростков с положительным результатом пробы с АТР определены социальные факторы риска развития туберкулеза (неблагоприятные условия проживания, отсутствие постоянной трудовой занятости у 86,3% родителей). Установлено, что у детей, проживавших в семьях с низким социальным статусом, преобладал контакт с больными с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), более половины детей (53,1%) имели сопутствующие заболевания. У 13,3% детей выявлены мелкие кальцинаты в легких, во внутригрудных лимфатических узлах.

Выводы. Среди детей 2–7 лет с положительными результатами пробы с АТР превалирует комплекс факторов риска развития туберкулеза: низкая материальная обеспеченность в каждой второй семье, алкогольная и наркотическая зависимость родителей в каждой третьей семье, контакт с больными МЛУ-ТБ у 56,5% детей, высокая частота сопутствующей патологии (у 67,4% детей).

Ключевые слова: дети, туберкулез, факторы риска, кожный тест, кальцинаты

Для цитирования: Баронова О.Д., Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Наконечная С.Л. Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. *Медицинский совет.* 2021;(16):147–154. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-147-154>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of tuberculosis infection among children and adolescents with positive results of a skin test with recombinant TB allergen

Olga D. Baronova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2350-4418>, baronova_stav@mail.ru

Valentina A. Aksenova^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>, v.a.aksenova@mail.ru

Lada A. Baryshnikova^{5,6}, <https://orcid.org/0000-0001-7788-4869>, barishnikoval@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay^{4,7}, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>, D624254@gmail.com

Sofya L. Nakonechnaya³, <https://orcid.org/0000-0003-2288-9501>, prostosonya@rambler.ru

¹ Regional Clinical TB Dispensary; 56, Dostoevsky St., Stavropol, 355019, Russia

² Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

³ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia

⁴ First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁵ N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary; 154, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia

⁶ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

⁷ National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. In the context of a decrease in the tension of the epidemic situation on tuberculosis in Russia, it remains relevant to search for new ways to increase the effectiveness of preventive anti-tuberculosis measures among children and teenagers, taking into account an integrated approach to assessing all risk factors for tuberculosis in various age groups of the child population.

Objective. To study the complex characteristics of groups at increased risk of tuberculosis among children of different ages who have positive results of a skin test with a recombinant tuberculous allergen (ATR).

Materials and methods. The study retrospectively included 392 patients aged 2–17 years with a positive ATR test result. The patients were randomized by age into 3 groups: in the 1st group there were 87 children 2–7 years old, in the 2nd group 182 children aged 8–14 years were included, in the 3rd group included 121 patients 15–17 years. The children did not have clinical and radiological signs of active tuberculosis and were HIV-negative.

Result. Among children and adolescents with a positive result of the test with ATR, social risk factors for developing tuberculosis (unfavorable living conditions, lack of permanent employment in 86.3% of parents) were determined. It was found that children living in families with low social status were dominated by contact with patients with multidrug resistance of the pathogen (MDR-TB), more than half of children (53.1%) had comorbidities. In 13.3% of children, small calcifications were detected in the lungs, in the intrathoracic lymph nodes.

Conclusion. Among children 2–7 years old with positive results of the test with ATR, a complex of risk factors for the development of tuberculosis prevails: low material security in every second family, alcohol and drug dependence of parents in every third family, contact with MDR-TB patients in 56.5% of children, high incidence of concomitant pathology (in 67.4% of children).

Keywords: children, tuberculosis, risk factors, skin test, calcifications

For citation: Baronova O.D., Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nakonechnaya S.L. Predictors of tuberculosis infection among children and adolescents with positive results of a skin test with recombinant TB allergen. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):147–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-147-154>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Целью сформулированной Глобальной стратегии ВОЗ на 2016–2035 гг. является ликвидация туберкулеза¹ [1–3]. В 2011 г. в Российской Федерации на законодательном уровне среди приоритетных направлений охраны здоровья населения определена профилактика². Наиболее реальным механизмом предупреждения новых случаев туберкулеза среди детского и подросткового населения является прицельная эффективная работа с группами повышенного риска заболевания туберкулезом [4–9]. Основными группами факторов риска заболевания туберкулезом являются медицинские (сопутствующие заболевания, ослабляющие иммунную систему, прежде всего ВИЧ-инфекция), эпидемиологические (контакт с больным туберкулезом) и социальные. При этом большое значение

имеет выделение детей младшего возраста в связи с повышенным риском развития у них наиболее тяжелых форм заболевания, имеющих серьезный прогноз не только для выздоровления, но и для жизни [10, с. 37–43; 11; 12]. На сегодня доказано, что объективным критерием повышенного риска заболевания туберкулезом является положительный результат кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [13–25].

Цель работы: изучить комплексную характеристику групп повышенного риска заболевания туберкулезом среди детей различного возраста, имеющих положительные результаты кожной пробы с АТР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 392 амбулаторных карт детей в возрасте от 2 до 17 лет с положительными результатами пробы с АТР, наблюдавшихся на базе ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» (ККПТД) г. Ставрополя в период 2017–2019 гг.

¹ Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. World Health Organization. 2015. Available at: <https://who.int/tb/tb-screening/en>.

² Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW/121895.

Изучены анамнестические данные, сведения о возможном контакте с больными туберкулезом. Анализировалось наличие социальных факторов риска развития туберкулеза в семье на основе анкетирования родителей или законных представителей. Проведена оценка респираторных и интоксикационных симптомов, оценивались результаты вакцинации БЦЖ. Всем детям проведено обследование с помощью спиральной компьютерной томографии органов грудной полости (СКТ ОГП). Дети и подростки не имели клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза и были ВИЧ-негативными. Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Excel 2013. Использовали методы описательной статистики с определением среднего значения, вычислением 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Оценку связи между количественными данными проводили с использованием критерия χ^2 . Различия в сравниваемых группах считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети, включенные в исследование, по возрасту рандомизированы на 3 группы: в 1-ю группу вошли дети в возрасте 2–7 лет, во 2-ю – дети 8–14 лет, в 3-ю – подростки 15–17 лет (табл. 1). Дети, включенные в 1-ю группу наблюдения, на первом этапе обследования были отобраны в группу риска по результатам пробы Манту с 2 ТЕ, а затем на втором этапе проводилась индивидуальная иммунодиагностика с использованием пробы с АТР. Дети из 2-й и 3-й групп включены в исследование с положительными результатами пробы с АТР по результатам массового скрининга.

Среди детей с положительным результатом пробы с АТР преобладали дети школьного возраста: 182 ребенка в возрасте 8–14 лет (46,4%) и 121 подросток (30,9%). Детей в возрасте 2–7 лет было 89 человек, что составило 22,7%.

По данным многих авторов, неблагоприятные социальные условия являются серьезным фактором риска развития туберкулеза среди детского населения [26–29]. Для составления социальной характеристики собиралась информация по следующим признакам: социальный статус семьи (полная семья, неполная семья, проживание вне семьи в социальных учреждениях), трудовая занятость родителей (или законных представителей), место проживания (городская или сельская местность), особенности образа жизни родителей (алкоголизм, употребление психотропных веществ), материальная обеспеченность.

Условия проживания в семьях исследованных нами групп детей могут характеризовать следующие данные, представленные в табл. 2.

В неполных семьях проживали 133 из 392 детей (33,9%), 8 детей были изъяты из семьи и проживали в социальных учреждениях (2,0%). В полных семьях проживали 251 из 392 детей (64,0%). При сравнительном анализе между группами отмечены более благоприятные условия проживания в 3-й группе – подростки, взятые в наше исследование, достоверно чаще имели полную семью, среди них не было зафиксировано случаев изъятия по социальным показаниям из семьи. Между детьми 1-й и 2-й группы значимых различий не выявлено.

Особенности условий жизни (городская или сельская местность), а также оценка постоянной трудовой занятости родителей, употребления алкоголя и психоактивных веществ родителями в исследованных нами группах детей отражены в табл. 3.

● **Таблица 1.** Распределение детей в группах наблюдения по возрасту и полу

● **Table 1.** Age-gender distribution of children in the study groups

Группы детей	Всего (n = 392)	Пол	
		мальчики	девочки
	n / %	n / %	n / %
1-я группа (2–7 лет)	89 / 22,7	51 / 57,3	38 / 42,7
2-я группа (8–14 лет)	182 / 46,4	97 / 53,3	85 / 46,7
3-я группа (15–17 лет)	121 / 30,9	58 / 47,9	63 / 52,1

Примечание. n – абсолютные значения.

● **Таблица 2.** Семейные особенности проживания детей в группах сравнения

● **Table 2.** Family characteristics of children's living arrangements in the comparison groups

Изучаемые признаки	1-я группа (n = 89)		2-я группа (n = 182)		3-я группа (n = 121)	
	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ
Проживание в полной семье (n = 251, 64,0%)	45	50,6* 40,8–60,2	98	53,8 46,9–60,7	108	89,3* 83,3–93,5
Проживание в неполной семье (n = 133, 33,9%)	42	47,2* 37,6–57,0	78	42,9 36,1–49,8	13	10,7* 6,5–16,7
Проживание вне семьи (n = 8, 2,0%)	2	2,2 0,7–6,1	6	3,3 1,6–6,3	0	0

Примечание. n – абсолютные значения, * – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении данных с использованием критерия χ^2 Пирсона, ДИ – доверительный интервал.

● **Таблица 3.** Социальные характеристики семьи в группах сравнения

● **Table 3.** Social characteristics of a family in the comparison groups

Изучаемые признаки	1-я группа (n = 89)		2-я группа (n = 182)		3-я группа (n = 121)	
	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ
Проживание в городской местности (n = 187, 47,7%)	13	7,0* 4,2–10,9	89	47,6* 40,8–54,5	85	45,5* 38,7–52,3
Проживание в сельской местности (n = 205, 52,3%)	76	37,1* 30,9–43,6	93	45,4* 38,9–52,0	36	17,6* 13,0–22,9
Наличие постоянной работы у одного из родителей (n = 117, 29,8%)	16	13,7* 8,7–20,3	50	42,7* 34,4–51,4	51	43,6* 35,3–52,2
Употребление алкоголя, психотропных веществ родителями (n = 73, 18,6%)	22	30,1* 21,1–40,6	36	49,3* 38,7–60,0	15	20,5* 13,1–30,1

Примечание. n – абсолютные значения, * – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении данных с использованием критерия χ^2 Пирсона, ДИ – доверительный интервал.

Большая часть детей проживала в сельской местности – 205 из 392 человек (52,3%). Постоянную работу имели менее 30% родителей – 117 из 392 (29,8%). У каждого пятого ребенка родители злоупотребляли алкоголем, приемом психоактивных веществ (73 из 392 – 18,6%). Наиболее сложные социальные характеристики были у детей в возрасте 2–7 лет: преимущественное проживание в сельской местности, где нет постоянной работы у родителей, а также алкогольная и наркотическая зависимость в каждой третьей семье (30,1%).

С целью оценки материального обеспечения семей за основу была взята величина прожиточного минимума в Ставропольском крае в 2017–2019 гг.

Низкие доходы (ниже прожиточного минимума) у 37,0% семей складывались в основном из социальных пособий и суммы случайных заработков. По данной социальной характеристике самое тяжелое положение отмечено в семьях детей 1-й группы, где доход на одного члена семьи ниже прожиточного минимума зафиксирован в 50,6% семей достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в семьях детей 2-й и 3-й группы (33,5, 32,2% соответственно). В целом анализ социальных условий проживания детей, включенных в исследование, показал, что социальные риски преобладали у детей 1-й группы (в возрасте 2–7 лет): половина детей проживала в неполных семьях, преимущественно в сельской местности, где у 86,3% родителей не было постоянной работы, в каждой третьей семье отмечено злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, что предполагает низкий культурный уровень поведения в семье, а также недостаточно сформированные санитарно-гигиенические навыки.

Изучение эпидемиологического анамнеза показало, что среди 392 детей, включенных в исследование, у 131 пациента установлен контакт с больными туберкулезом (33,4%). У 29 из 131 пациента (22,1%) имелся контакт с больными активным туберкулезом без бактериовыделения. У 102 детей определен контакт с бактериовыделителями: контакт с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя установлен у 53 детей (40,5%), контакт с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) – у 49 детей (37,4%) (рис. 1).

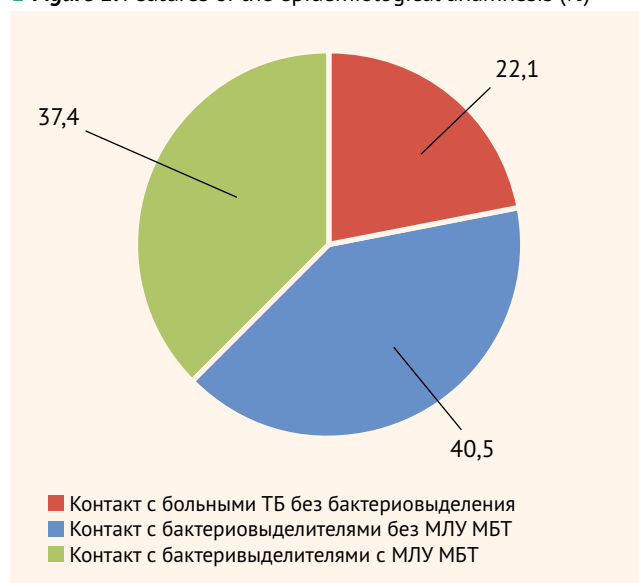
Среди детей 1-й группы частота контакта с МЛУ-ТБ была выше (56,5%), чем среди детей 2-й и 3-й группы (36,5, 26,5% соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, у большинства детей 1-й группы, проживающих в семьях с низким социальным статусом, преобладал контакт с больными МЛУ-ТБ, что имеет неблагоприятное прогностическое значение.

Анализ клинических данных включал в себя оценку результатов вакцинации БЦЖ, наличие сопутствующих заболеваний, описание клинических и физикальных изменений.

Установлено, что из 392 детей вакцинирован БЦЖ/БЦЖ-М 391 ребенок (99,7%). Поствакцинальный рубчик сформирован у 310 детей (79,1%). Средний размер поствакцинального знака составил $3,8 \pm 0,9$ мм.

Более половины детей и подростков, взятых в исследование, имели сопутствующую патологию – 208 из 392 человек (53,1%). В клинической структуре сопутствующей патологии преобладали заболевания ЛОР-органов (хронические аденоидиты, хронический тонзиллит и др.) – у 102/208 человек (49,0%). Нередко

● **Рисунок 1.** Особенности эпидемиологического анамнеза (в %)
● **Figure 1.** Features of the epidemiological anamnesis (%)



● **Рисунок 2.** Структура сопутствующих заболеваний у детей (в %)
 ● **Figure 2.** Concomitant disease profile in children (%)



встречалась глистная инвазия – у 34/208 человек (16,3%). Заболевания органов дыхания диагностированы у 21/208 пациентов (10,1%), аллергические заболевания – у 19/208 пациентов (9,1%). Другие заболевания встречались в 15,5% случаев (рис. 2).

Также на этапе первичного осмотра была проведена оценка клинических симптомов у детей, включенных в исследование. Клинические симптомы, преимущественно интоксикационного и респираторного характера (субфебрильная температура, потливость, кашель), были выявлены только у 24 детей (6,1%). Физикальные изменения при первичном осмотре в виде сухих или влажных

хрипов определялись у 19 детей (4,8%). Клинические симптомы и физикальные изменения зарегистрированы преимущественно у детей в возрасте 2–7 лет.

При анализе результатов иммунодиагностики по пробе с АТР (табл. 4) в сравниваемых группах установлено, что в 1-й и 3-й группах преобладали гиперергические результаты кожного теста ($p < 0,05$ в группах).

Всем 392 детям, взятым в исследование с положительным результатом иммунологических проб с АТР, было выполнено рентгенологическое исследование СКТ ОГП [30]. По результатам СКТ ОГП кальцинаты в легочной ткани, внутригрудных лимфатических узлах размером до 5 мм выявлены у 52 детей из 392 (13,3%). Данные о результатах СКТ ОГП в сравниваемых группа приведены в табл. 5.

В группах сравнения не установлено достоверных различий по числу случаев выявления мелких кальцинатов в легких, во внутригрудных лимфатических узлах. Однако было проведено сопоставление результатов пробы с АТР и наличием кальцинатов у детей с положительным (сомнительным) и гиперергическим результатом кожной пробы. Положительные и сомнительные результаты пробы с АТР были у 180 детей, гиперергические – у 212 детей.

В группе детей с положительным (сомнительным) результатом кожного теста кальцинаты выявлены у 7 человек из 180 (3,9%): у 4 детей во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) и у 3 детей – в легочной ткани. Средний размер кальцинатов составил $3,7 \pm 0,7$ мм.

Среди детей с гиперергическим результатом пробы с АТР кальцинаты визуализировались по данным СКТ ОГП у 45 детей из 212 (21,2%), $p < 0,001$. Преобладали кальцинаты во ВГЛУ у 31 из 45 детей (68,9%). Средний размер кальцинатов составил $4,1 \pm 0,4$ мм (рис. 3).

● **Таблица 4.** Результаты иммунодиагностики по пробе с АТР в группах сравнения

● **Table 4.** Results of RTA test immunodiagnosics in the comparison groups

Изучаемые признаки	1-я группа (n = 89)		2-я группа (n = 182)		3-я группа (n = 121)	
	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ
Сомнительная (n = 4)	2	2,3 0,7–6,1	2	1,1 0,3–3,0	0	0
Положительная (нормергическая) (n = 176)	35	39,3* 30,2–49,1	93	51,1 44,1–58,0	48	39,7* 31,7–48,1
Гиперергическая (n = 212)	52	58,4* 48,6–67,7	87	47,8 40,9–54,8	73	60,3* 51,9–68,3

Примечание. n – абсолютные значения, * – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении данных с использованием критерия χ^2 Пирсона, ДИ – доверительный интервал.

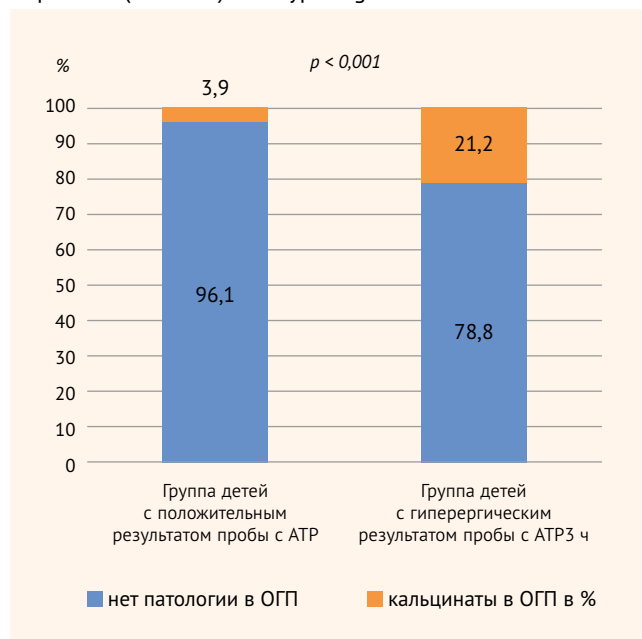
● **Таблица 5.** Особенности рентгенологических проявлений в группах сравнения

● **Table 5.** Features of X-ray manifestations in the comparison groups

Изучаемые признаки	1-я группа (n = 89)		2-я группа (n = 182)		3-я группа (n = 121)	
	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ
Патологии не выявлено (n = 340)	75	84,3 76,3–90,2	162	89,0 84,2–92,7	103	85,1 78,5–90,3
Кальцинаты до 5 мм в органах грудной полости (n = 52)	14	15,7 9,8–23,7	20	11,0 7,3–15,8	18	14,9 9,7–21,5

Примечание. n – абсолютные значения, ДИ – доверительный интервал.

● **Рисунок 3.** Доля детей с кальцинатами при положительном (сомнительном) и гиперергическом результатах пробы с АТР
 ● **Figure 3.** Percentage of children with calcifications in case of positive (doubtful) and hyperergic results of the RTA test



ВЫВОДЫ

1. В группе риска развития туберкулеза, сформированной по положительным результатам пробы с АТР, преобладали дети в возрасте 8–17 лет (77,3%).

2. Среди детей всех возрастных групп комплекс факторов риска развития туберкулеза превалирует у дошкольников (2–7 лет) в виде низкой материальной обеспеченности в каждой второй семье, алкогольной и наркотической зависимости родителей в каждой третьей семье, наличия контакта с больными МЛУ-ТБ у 56,5% детей дошкольного возраста, высокой частоты сопутствующей патологии (у 67,4% детей), клинических и физических изменений у каждого пятого ребенка дошкольного возраста.

3. Среди детей с гиперергической чувствительностью (по пробе с АТР) достоверно чаще при выполнении СКТ ОГП выявляются кальцинаты размером до 5 мм в легких, во внутригрудных лимфатических узлах по сравнению с детьми, у которых кожная проба имела нормергический характер (21,2 и 3,9% соответственно), $p < 0,001$.

Поступила / Received 10.08.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2021
 Принята в печать / Accepted 06.09.2021

Список литературы

- Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(1):80–84. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84>.
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(5):7–16. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/viewFile/998/999>.
- Равилоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(11):7–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15>.
- Аксенова В.А., Клевню Н.И., Кавтарашвили С.М. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(1):11–17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17>.
- Aksenova V., Sevostyanova T., Belilovskiy E., Borisov S., Slogodskaya L., Shmuratova L. TB detection in children in Moscow (Russia) asinlow TB incidenceregion. *European Respiratory Journal*. 2018;52:PA2734. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2734>.
- Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- Краснов В.А., Ревякина О.В., Филимонов П.Н., Степанов Д.В. Туберкулез: общие закономерности эпидемического процесса в России и за Уралом. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(10):5–11. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-10-5-11>.
- Ali M. Treating tuberculosis as a social disease. *Lancet*. 2014;383(9936):2195. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61063-1).
- Ducked S., Sharma N., Chopra K.K., Khanna A., Kumar R. Socio-demographic profile and treatment outcomes in pediatric TB patients attending DOTS centers in urban areas of Delhi. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2018;66(1):123–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.06.006>.
- Аксенова В.А. (ред.). *Туберкулез у детей и подростков*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19539308>.
- Нечаева О.Б. Туберкулез у детей России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(11):12–20. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
- Thomas T.A. Tuberculosis in children. *Pediatric Clinics of North America*. 2017;64(4):893–909. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.010>.
- Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
- Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. Режим доступа: <https://tubercules.org/wp-content/uploads/2021/01/biomarkery-i-immunologicheskie-testy-eksperimentalno-klinicheskie-paralleli-latentnoj-tuberkuleznoj-infekczii.pdf>.
- Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможности массового скрининга. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(5):5–16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16>.
- Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/СЕР-10). *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):15–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
- Сотнева И.Б. Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для массового обследования на туберкулез детей и подростков в Нижегородской области. *Вопросы практической педиатрии*. 2017;(4):43–48. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2017-4-43-48>.
- Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.ру*. 2017;(15):9–15. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/800/1.pdf>.
- Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Яблонский П.К. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(5):58–65. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-58-65>.
- Стасько Е.Ю. Анализ применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014–2016 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(3):29–34. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-29-34>.
- Фатыхова Р.Х., Алексеев А.П. Эффективность скрининговых обследований детского населения на наличие туберкулезной инфекции в Республике Татарстан. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;(6):39–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-39-42>.
- Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J., Courtney R., Seedat F., Gurung T. et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic

- review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(38): 1–678. <https://doi.org/10.3310/hta20380>.
23. Cohen A, Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900655. <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>.
 24. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., Aziz M.A., Baddeley A., Barreira D. et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563–1576. <https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>.
 25. Reeves A., Basu S., McKee M., Stuckler D., Sandgren A., Semenza J. Social protection and tuberculosis control in 21 European countries, 1995–2012: a cross-national statistical modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1105–1112. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70927-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70927-2).
 26. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine.* 2015;2(3):182–183. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.01.018>.
 27. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.Г., Виечелли Е.А., Хитева А.Ю. Туберкулез у подростков: медико-социальный портрет с учетом эпидемического фактора риска развития заболевания. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(2):32–38. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/fd1/fd1abcb5a247f-f75845ac200d7f1450d.pdf>.
 28. Плеханова М.А., Аксенова В.А., Кривцова Л.А. Персонализированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2021;99(1):33–39. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39>.
 29. Попкова Г.Г., Смердин С.В., Плеханова М.А. Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;1(1):37–41. Режим доступа: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/2159>.
 30. Мезенцева А.В., Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Камаева Н.Г., Долматова И.А. Активность туберкулезного процесса при выявлении кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах и легких у детей. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;1(1):11–16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-1-11-17>.
-
- ## References
1. Aksenova V.A., Gordina A.V. Issues of tuberculosis in children and adolescents in the Russian Federation. *Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2021;1(1):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84>.
 2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;95(11):5–17. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/viewFile/998/999>.
 3. Ravilone M.K., Korobitsyn A.A. Elimination of tuberculosis is a new WHO strategy in the era of sustainable development goals, the contribution of the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2016;94(11):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15>.
 4. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M. Focus of tuberculosis infection as a risk of developing multidrug-resistant tuberculosis in children. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018;96(1):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17>.
 5. Aksenova V., Sevostyanova T., Belilovskiy E., Borisov S., Slogodskaya L., Shamuratova L. TB detection in children in Moscow (Russia) as in low TB incidence region. *Eur Respir J.* 2018;52:PA2734. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2734>.
 6. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia – past, present, future. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
 7. Krasnov V.A., Revyakina O.V., Filimonov P.N., Stepanov D.V. Tuberculosis: general regularities of the epidemic process in Russia and beyond the Urals. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2016;94(10):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-10-5-11>.
 8. Ali M. Treating tuberculosis as a social disease. *Lancet.* 2014;383(9936): 2195. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61063-1).
 9. Ducked S., Sharma N., Chopra K.K., Khanna A., Kumar R. Socio-demographic profile and treatment outcomes in pediatric TB patients attending DOTS centers in urban areas of Delhi. *Indian J Tuberc.* 2018;66(1):123–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.06.006>.
 10. Aksenova V.A. (ed.). *Tuberculosis in children and adolescents.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 269 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19539308>.
 11. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children of Russia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Disease.* 2020;98(11):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
 12. Thomas T.A. Tuberculosis in children. *Pediatric Clinics of North America.* 2017;64(4):893–909. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.010>.
 13. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Recombinant tuberculous allergen: 10 years of experience in the use of the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2020;99(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
 14. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(8):63–74. (In Russ.) Available at: <https://tubercules.org/wp-content/uploads/2021/01/biomarkery-i-immunologicheskie-testy-eksperimentalno-klinicheskie-paralleli-latentnoj-tuberkuleznoj-infekcii.pdf>.
 15. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M. Comparative characteristics of immunological tests for the detection of tuberculosis infection. Mass screening opportunities. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2016;94(5): 5–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16>.
 16. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Effectiveness of screening of tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the algorithm for the use of an intradermal test with a recombinant tuberculous allergen (ESAT-6 / CEP-10). *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;99(1): 15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
 17. Sotneva I.B. Experience in the use of recombinant tuberculous allergen for mass examination for tuberculosis of children and adolescents in the Nizhny Novgorod region. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of Practical Pediatrics.* 2017;4(4):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2017-4-43-48>.
 18. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Pediatric tb: modern methods for prevention and early diagnostics. *Doktor.ru* 2017;15(144):9–15. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/800/1.pdf>.
 19. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Yablonsky P.K. Immunodiagnostics of tuberculosis: ten years of experience in the use of immunological tests in Russia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019;97(5):58–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-58-65>.
 20. Tasko E.Y. Analysis of the use of a skin test with a recombinant tuberculous allergen as a screening method for tuberculosis infection in children older than 7 years in the Penza region in 2014–2016. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018;96(3):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-29-34>.
 21. Fatykhova R.Kh., Alekseev A.P. Effectiveness of screening examinations of the child population for the presence of tuberculosis infection in the Republic of Tatarstan. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2016;94(6):39–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-39-42>.
 22. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J., Courtney R., Seedat F., Gurung T. et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(38):1–678. <https://doi.org/10.3310/hta20380>.
 23. Cohen A., Mathiasen V. D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900655. <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>.
 24. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., Aziz M.A., Baddeley A., Barreira D. et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563–1576. <https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>.
 25. Reeves A., Basu S., McKee M., Stuckler D., Sandgren A., Semenza J. Social protection and tuberculosis control in 21 European countries, 1995–2012: a cross-national statistical modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1105–1112. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70927-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70927-2).
 26. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine.* 2015;2(3):182–183. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.01.018>.

27. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Poluektova F.G., Vieceili E.A., Hiteva A.Y. Adolescent tuberculosis: a medico-social portrait taking into account the epidemic risk factor of disease development. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(2):32–38. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/fd1/fd1abcb5a247ff75845ac200d7f1450d.pdf>.
28. Plekhanova M.A., Aksenova V.A., Krivtsova L.A. Personified early diagnosis and prediction of the course of tuberculosis infection in children with the allocation of predictors of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39>.
29. Popkova G.G., Smerdin S.V., Plekhanova M.A. Significance of epidemiological risk factors for tuberculosis in children and adolescents in modern conditions. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2021;(1):37–41. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/2159>.
30. Mezentseva A.V., Tyulkova T.E., Chugaev Yu.P., Kamaeva N.G., Dolmatova I.A. Activity of the tuberculous process in the detection of calcifications in the intrathoracic lymph nodes and lungs in children. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;(1):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-1-11-17>.

Информация об авторах:

Баронова Ольга Дмитриевна, к.м.н., заместитель главного врача по поликлинической работе, Краевой клинический противотуберкулезный диспансер; 355019, Россия, Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56; ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; baronova_stav@mail.ru

Аксенова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детско-подростковым отделом, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; v.a.aksenova@mail.ru

Барышников Ладя Анатольевна, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.В. Постникова; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154; доцент кафедры педиатрии института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; barishnikovaladya@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; D624254@gmail.com

Наконечная Софья Левановна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; prostosonya@rambler.ru

Information about the authors:

Olga D. Baronova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Affairs, Regional Clinical TB Dispensary; 56, Dostoevsky St., Stavropol, 355019, Russia; Teaching Assistant of Department of Infectious Diseases with Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; baronova_stav@mail.ru

Valentina A. Aksenova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Children and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; Professor of Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman, First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; v.a.aksenova@mail.ru

Lada A. Baryshnikova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, N. V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary; 154, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia; Associate Professor of Department of Pediatrics, Institute of Post-Graduate Training, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; barishnikovaladya@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Personalized Medicine and Molecular Immunology Laboratory, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; D624254@gmail.com

Sofya L. Nakonechnaya, Postgraduate Student, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 127473, Russia; alyona.sawi4ewa@yandex.ru

Гипертонический раствор в терапии больных муковисцидозом в Российской Федерации

Е.И. Кондратьева^{1,2}✉, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

В.Д. Шерман^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>, tovika@yandex.ru

В.В. Шадрина³, <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>, verashadrina@mail.ru

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

³ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Резюме

Введение. Муколитическая терапия является базисной в лечении пациентов с муковисцидозом. В настоящее время гипертонический раствор (ГР) NaCl рекомендован для лечения больных муковисцидозом.

Цель исследования. Изучение опыта применения ГР для ингаляций при терапии муковисцидоза в Российской Федерации.

Материал и методы. Для оценки частоты применения ГР использовали данные национальных регистров за 2011–2019 гг. Фармакоэкономический анализ медицинских изделий ГР 7%-ный NaCl + 0,1%-ный гиалуроната натрия, представленных на российском рынке, проводили согласно оценке затрат на курс терапии исходя из стоимости с сайта Единой информационной системы в сфере закупок.

Результаты. С 2011 по 2019 г. наблюдается увеличение количества пациентов, получающих ингаляции гипертонического раствора: 2011 г. – у 8,7% пациентов с муковисцидозом, к 2019 г. – у 71,5% пациентов. В 25 регионах РФ ГР применяли более чем у 80% больных. Анализ стоимости средств медицинского назначения российского производства, содержащих 7%-ный ГР и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия, и средства с аналогичным составом зарубежного производителя показал, что стоимость средства российского производства на год терапии была ниже средства зарубежного производства в 2,15 раза. Что касается лекарственного средства маннитол, то годовая стоимость терапии препаратом зарубежного производства превышает стоимость средства российского производства в 8,1 раза.

Выводы. Отечественная клиническая практика лечения пациентов с муковисцидозом накопила положительный опыт применения ГР в ингаляциях, применение которого значительно возросло с 2011 г. Изделия медицинского назначения 3 и 7%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия назначаются с момента установления диагноза и имеют преимущества перед ГР аптечного производства по переносимости и удобству применения. Использование средства медицинского назначения 7%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия определяется в основном финансовой доступностью.

Ключевые слова: муковисцидоз, муколитическая терапия, гипертонический раствор, гиалуронат натрия, фармакоэкономический анализ

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Шадрина В.В. Гипертонический раствор в терапии больных муковисцидозом в Российской Федерации. *Медицинский совет.* 2021;(16):156–165. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-156-165>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypertonic saline in the treatment of patients with cystic fibrosis in Russian Federation

Elena I. Kondatyeva^{1,2}✉, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

Victoria D. Sherman^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>, tovika@yandex.ru

Vera V. Shadrina³, <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>, verashadrina@mail.ru

¹ Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

² Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia

³ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract

Introduction. Mucolytic therapy is basic in the treatment of patients with cystic fibrosis (CF). Currently, inhalation of hypertonic saline (HS) of NaCl is recommended for the treatment of CF patients.

The aim of the study was to investigate the experience of the use of HS NaCl for inhalations CF patients in the Russian Federation.

Material and methods. To estimate the use of HS NaCl, data of national registers for 2011–2019 were used. Pharmacoeconomic analysis of "HS 7% NaCl + 0.1% sodium hyaluronate", presented in the Russian market, carried out according to the cost estimate for the course of therapy based on the cost from the site of the unified information system in the sphere of procurement.

Results. From 2011 to 2019, an increase in the number of patients receiving the inhalation of a HS is observed. 2011 – 8.7% of patients with CF, by 2019 – in 71.5% of CF patients. In 25 regions of the Russian Federation more than 80% of CF patients used HS NaCl. The cost analysis of Russian-made medicinal products for human use containing 7% HS and 0.1% sodium hyaluro-

nate solution, and foreign-made products of similar composition showed that the annual cost of therapy with Russian-made products was 2.15 times lower than that with the foreign-made products. As for the medicinal product mannitol, the annual cost of therapy with a foreign-made product is 8.1 times higher than the cost of a Russian-made product.

Conclusions. The clinical practice of treating patients with CF has accumulated positive use of HS in inhalations, the use of which has increased significantly since 2011. Medical products 3 and 7% HS with a 0.1% solution of sodium hyaluronate are prescribed from the moment of diagnosis and have advantages over the HS pharmacy production over portability and ease of use. The use of the “7% HS with a 0.1% solution of sodium hyaluronate” is mainly determined by the financial accessibility.

Keywords: cystic fibrosis, mucolytic therapy, hypertonic solution, sodium hyaluronate, pharmacoeconomic analysis, hypertonic saline, sodium hyaluronate

For citation: Kondatyeva E.I., Sherman V.D., Shadrina V.V. Hypertonic saline in the treatment of patients with cystic fibrosis in Russian Federation. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):156–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-156-165>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — распространенное наследственное моногенное с аутосомнорецессивным типом передачи заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* трансмембранного регулятора проводимости, связанного с развитием муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator — *CFTR*). Ген *CFTR* расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31, имеет протяженность около 250 т.п.н. и включает в себя 27 экзонов. Ген *CFTR* регулирует синтез, сохранение структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости ионов хлора (белок CFTR). Нарушение функции белка CFTR приводит к снижению пассажа ионов хлора через мембраны клеток, а также в связи с этим к нарушению пассажа ионов натрия, бикарбонатионов, воды. Происходят дегидратация апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости всех секретов. Выработка густого вязкого секрета в дыхательных путях приводит к нарушению дренирования бронхиального дерева и создает благоприятные условия для развития патогенной флоры. В результате хронического воспаления, максимально выраженного в дистальных отделах бронхиального дерева, изменяется геометрия бронхов, что приводит к развитию бронхообструктивного синдрома и бронхоэктазов. Рецидивирующие респираторные обострения формируют порочный круг, включающий вирусно-бактериальные инфекции, хроническое воспаление и обструкцию дыхательных путей. При этом отмечается избыточное накопление ДНК в дыхательных путях за счет ядер распадающихся полиморфноядерных нейтрофилов, которые скапливаются в респираторном тракте в ответ на хроническую бактериальную инфекцию, вызванную чаще всего золотистым стафилококком и синегнойной палочкой.

Таким образом, повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса у больных МВ.

Муколитическая терапия является базисной в лечении пациентов с МВ [1]. Мукоактивные препараты делят на две группы: истинные муколитики (дорназа альфа, N-ацетилцистеин и амброксол гидрохлорид) и регидра-

танты или гиперосмолитики. Первая группа препаратов способствует нормализации вязкоэластических свойств бронхиального секрета за счет разных механизмов. Дезоксирибонуклеаза человека (ДНaza) проявляет муколитические свойства за счет расщепления ДНК на более мелкие фрагменты, что способствует более эффективно-му очищению дыхательных путей.

Муколитический препарат дорназа альфа (Pulmozyme®) является первым лекарственным препаратом, разработанным специально для лечения МВ [2].

Что касается N-ацетилцистеина, то основной точкой его приложения в современных международных рекомендациях является профилактика ототоксичности аминогликозидных антибактериальных препаратов, которой удается добиться в 80% случаев на фоне применения ацетилцистеина. Кроме того, исследуются его антиоксидантные свойства [2].

Амброксол гидрохлорид имеет низкую доказательную базу при МВ [3].

К группе регидратантов или гиперосмолитиков относятся гипертонический раствор хлорида натрия и ингаляционный маннитол. Механизм действия обоих молекул связан с осмотическим эффектом, привлечением воды в бронхиальный секрет, что способствует его разжижению.

Исследования в Австралии и Университете Северной Каролины показали, что ингаляции гипертонического раствора улучшают мукоцилиарный клиренс и повышают функцию легких при МВ. Исследователи обнаружили, что у пациентов, которым назначали гипертонический раствор (ГР) в ингаляциях, было меньше легочных обострений, чем в группе, получавшей 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Результаты исследования, опубликованные в 2006 г. M. Elkins et al., продемонстрировали существенную разницу абсолютных показателей функции внешнего дыхания (форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФV₁)) [4]. Это исследование представило первые доказательства долгосрочной эффективности ГР и заметного влияния на количество обострений. Аналогичным образом в исследовании, проведенном S. Donaldson et al., пациенты, получавшие ингаляции 7% ГР четыре раза в день в течение 14 дней в комбинации с амироридом (ингибитор ENaC)

или в монотерапии, продемонстрировали улучшение мукоцилиарного клиренса и ОФВ_1 при применении ГР отдельно, а не в комбинации с амилиридом [5].

Наблюдательные исследования у детей раннего возраста продемонстрировали раннее начало и прогрессирование бронхолегочной патологии при МВ, несмотря на терапию заболевания и наблюдение пациентов с помощью мультидисциплинарных команд, в соответствии с принятыми международными стандартами. Показано, что бронхиальная обструкция, наличие «воздушных ловушек», утолщение стенок бронхов, нейтрофильное воспаление присутствуют у детей первых месяцев жизни, а необратимые изменения, такие как бронхоэктазы, выявляются у более чем 30% детей старше трех лет [6].

Ранняя диагностика муковисцидоза с помощью скрининга новорожденных позволяет как можно раньше начинать терапию заболевания, создает т. н. окно возможностей, когда с помощью наиболее эффективных терапевтических подходов можно отсрочить развитие необратимых изменений и осложнений. В основном это касается профилактики бронхиальной обструкции. В связи с этим особый интерес специалистов по МВ во всем мире вызвали результаты рандомизированного клинического исследования PRESIS, в котором приняло участие 42 ребенка первых месяцев жизни, получавших ингаляции 6%-ным ГР NaCl ($n = 21$) или 0,9%-ным физиологическим раствором ($n = 21$) в течение 52 нед. Исследователи пришли к выводу, что профилактическое назначение ингаляций ГР NaCl с первых месяцев жизни было безопасным, хорошо переносилось и приводило к улучшению показателей индекса легочного клиренса и увеличению массы тела детей [7]. Ранее безопасность и переносимость ингаляционных гипертонических растворов 3 и 7% были продемонстрированы у детей с МВ 4–7 и 17 лет [8].

В настоящее время ГР хлорида натрия широко применяется для лечения больных МВ, входит в состав базисной терапии заболевания, наряду с дорназой альфа, не только благодаря влиянию на реологические свойства мокроты, но и из-за своего противовоспалительного эффекта [9–11].

В РФ с 2011 г. накоплен значительный опыт применения ГР NaCl (3–7%) наряду с дорназой альфа в муколитической терапии МВ [12]. При этом необходимо отметить, что широкое применение ГР российскими пациентами с МВ ограничивается из-за плохой переносимости ингаляций у 8–30%, несмотря на использование бронхолитиков, а также отсутствия в РФ готовых стерильных форм ГР. В связи с этим в нашей стране получило значительное распространение ингаляционное применение 7%-ного ГР NaCl в комплексе с 0,1%-ным гиалуронатом натрия по 5 мл 2 раза в день. Добавление гиалуроната натрия повышает переносимость ингаляций ГР NaCl, снижает потребность в бронхолитиках, повышая, таким образом, комфортность терапии и комплаентность пациентов [13–16]. В настоящее время ГР совместно с гиалуроновой кислотой включен в клинические рекомендации для терапии МВ как за рубежом, так и в РФ [1, 3].

Маннитол, как и ГР NaCl, применяют в качестве муколитической терапии быстрого действия в комплексе

с ингаляциями дорназы альфа. D-маннитол является изомером D-сорбитола, он не гигроскопичен, стабилен и обладает приятным сладковатым вкусом. Размер частиц D-маннитола 3 микрона – оптимально для распределения в дыхательных путях. Действие маннитола основано на регидратации обедненного слоя поверхностной жидкости в дыхательных путях; снижении вязкости слизи; изменении поверхностных свойств слизи; повышении частоты биения ресничек; повышении эффективности кашля [16–20]. В совокупности это дает улучшение мукоцилиарного клиренса. Назначению маннитола для ингаляции обязательно должно предшествовать проведение теста на его переносимость. Маннитол в наибольшей степени востребован у подростков и взрослых в связи с тем, что ингаляция сухого вещества занимает меньше времени, чем ингаляция раствора, и не требует подготовки и обработки небулайзера. В то же время стоимость препарата маннитол значительно выше, чем ГР, что ограничивает его применение.

В настоящее время российские специалисты рекомендуют всем пациентам с МВ (за исключением имеющих медицинские противопоказания) проведение активной муколитической терапии с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации [2, 16, 17, 21]. При этом выбор лекарственных средств определяется индивидуально. Все способы разжижения мокроты в обязательном порядке должны сочетаться с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии. Для повышения эффективности кинезитерапии, особенно при наличии бронхообструкции, – обязательно проведение ингаляции бронхолитиков перед ингаляциями муколитиков.

Несмотря на то что наибольшим муколитическим эффектом обладает 7%-ный ГР NaCl, в клинической практике в ряде случаев применяется 3%-ный ГР NaCl с гиалуроновой кислотой, особенно у детей младшего возраста, не переносящих ингаляции более высокой концентрации или в качестве переходного этапа терапии. Первая ингаляция муколитического препарата проводится согласно клиническим рекомендациям в присутствии врача [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение опыта применения гипертонического раствора для ингаляций при терапии муковисцидоза в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Использовали данные национальных регистров за 2011–2019 гг.¹ для оценки частоты применения ГР [22–26].

Фармакоэкономический анализ медицинских изделий для ингаляций гипертонический раствор 7%-ного натрия хлорида + 0,1%-ный гиалуронат натрия, представленных на российском рынке, проводили согласно оценке затрат на курс фармакотерапии:

1) исходя из стоимости, указанной на сайте Единой информационной системы в сфере закупок² в связи

¹ Сайт общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом». Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidov-v-rossii.html>.

² Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок. Режим доступа: <https://zakupki.gov.ru>; поиск коммерческих и государственных закупок по 44-ФЗ и 223-ФЗ. Режим доступа: <https://zakupki.kontur.ru>, (дата обращения 09.07.2021).

с отсутствием данного медицинского изделия в базе Государственного реестра лекарственных средств³;
2) оценке потребности согласно:

- инструкции по применению медицинских изделий для ингаляций Ингасалин («Гротекс» ООО, Россия) и Гианеб («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия),
- инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бронхитол-Фармаксис («Фармаксис Лтд», Австралия),
- нормативной документации, отражающей современное экспертное мнение с учетом международных и отечественных исследований:

- национальному консенсусу «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2-е изд.) 2019 г. [27],
- клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» 2021 г. [1].

Использовали также истории болезни и амбулаторные карты отделения МВ Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области за 2018–2021 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным Национальных регистров больных МВ Российской Федерации с 2011 по 2018 г., с каждым годом наблюдается увеличение количества пациентов, получающих ингаляции гипертонического раствора (рис. 1).

В 2011 г. ГР применяли в базисной муколитической терапии у 8,7% пациентов с МВ, к 2019 г. – у 71,5%.

Согласно данным регистра 2019 г., у детей с МВ в разных возрастных группах ингаляции ГР применяли значительно чаще, чем у взрослых (рис. 2).

Низкий процент применения ингаляций ГР у взрослых пациентов (54,1%) мог быть связан с большей распространенностью пациентов с «мягкими» генотипами среди

взрослых больных [21], недостаточным количеством центров МВ для взрослых пациентов [28] и/или ухудшением переносимости муколитической терапии с возрастом пациентов, на что указывает более редкое применение и других муколитических препаратов после 18 лет (рис. 2).

Следует отметить, что приготовленные в аптеках гипертонические растворы хлорида натрия имеют срок хранения 10 дней, а средства фабричного производства – 3 года. Все виды ГР зарегистрированы в РФ в качестве средств медицинского назначения и имеют достаточно высокую стоимость, что негативно отражается на комплаентности пациентов.

Применение ГР в РФ значительно различается по регионам (табл. 1).

Был проведен анализ стоимости терапии пациентов с МВ средствами медицинского назначения гипертонический раствор 7%-ного натрия хлорида с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия, представленными на российском рынке, и препаратом маннитол (табл. 2).

Анализ стоимости средств медицинского назначения, содержащих 7%-ный ГР и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия Ингасалин (Гротекс ООО, Россия), и средства с аналогичным составом Гианеб («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия) показал, что стоимость средства Ингасалин на год терапии была ниже цены Гианеба в 2,15 раза. Что касается лекарственного средства маннитол, то годовая стоимость терапии препаратом Бронхитол-Фармаксис превышает стоимость средства Ингасалин в 8,1 раза.

Приводим опыт применения 3 и 7%-ного ГР и 0,1%-ного раствора гиалуроната натрия в комплексной терапии детей с МВ.

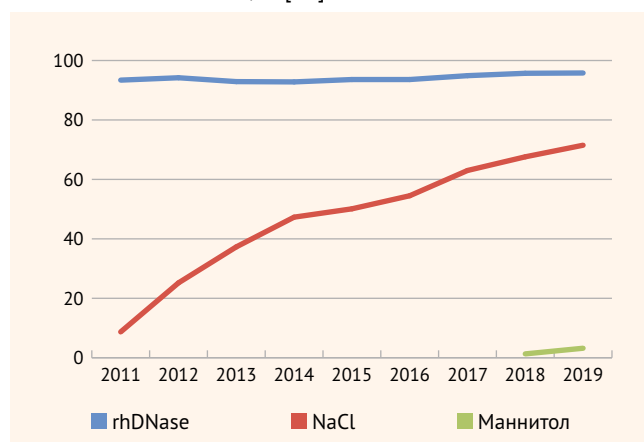
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Ребенок 2011 г. р. Диагноз «МВ» установлен в возрасте 1 мес. жизни на основании положительного результата неонатального скрининга (иммунореактивный трипсин (ИРТ) 143,2 нг/мл при норме до 70 нг/мл, ИРТ2 – 206,2 нг/мл при норме до 40 нг/мл; проводимость пота

³ Государственный реестр лекарственных средств – официальное издание Министерства здравоохранения РФ, включающее перечень отечественных и зарубежных лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации по состоянию на июль 2021 г. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

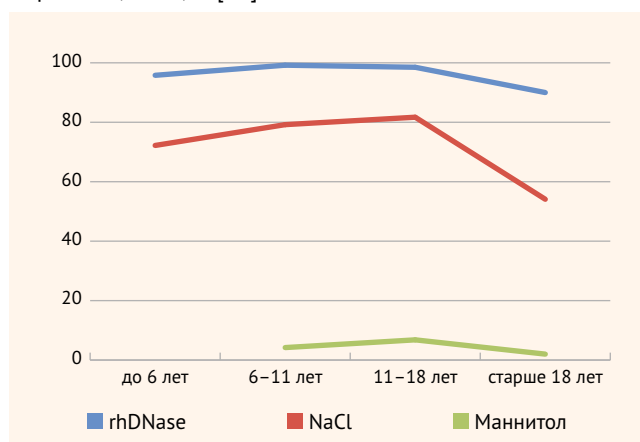
● **Рисунок 1.** Динамика назначения муколитической терапии в 2011–2019 гг. в РФ, % [21]

● **Figure 1.** Changes in prescriptions of mucolytic therapy in 2011–2019 in the RF, % [21]



● **Рисунок 2.** Объем муколитической терапии в зависимости от возраста больных, 2019 г., % [21]

● **Figure 2.** Mucolytic therapy coverage depending on the age of patients, 2019, % [21]



● **Таблица 1.** Муколитическая терапия по данным Национального регистра больных МВ в РФ, 2019 г., %

● **Table 1.** Mucolytic therapy according to the National CF Patients Registry in the Russian Federation, 2019, %

Субъект РФ	ГР NaCl, %
Кемеровская область	100
Республика Калмыкия	100
Красноярский край	96
Республика Крым	95
Омская область	94
Астраханская область	94
Воронежская область	93
Томская область	92
Рязанская область	92
Республика Хакасия	92
Республика Бурятия	92
Калининградская область	91
Ростовская область	91
Нижегородская область	87
Архангельская область	86
Оренбургская область	85
Тамбовская область	85
Ивановская область	84
Амурская область	83
Свердловская область	82
Московская область	81
Самарская область	81
Иркутская область	80
Республика Адыгея	80
Камчатский край	80
Краснодарский край	29
Забайкальский край	28
Чеченская Республика	27
Ханты-Мансийский автономный округ	25
Кабардино-Балкарская Республика	25
Пензенская область	17
Белгородская область	15
Республика Дагестан	9
Республика Тыва	0
Магаданская область	0
Всего по РФ	71,5

Примечание. Из 85 субъектов РФ в таблице представлены регионы, где применение ГР составляет более 80% и менее 30%.

эквивалентна 132 ммоль/л NaCl при норме до 50 ммоль/л), характерной клинической и лабораторной картины (кашель, стеаторея 1-го типа, уровень панкреатической эластазы в кале менее 15 мкг/г), подтвержден результатом молекулярно-генетического исследования (носитель патогенного варианта F508del в гомозиготном состоянии). При установке диагноза ребенку была назначена комплексная терапия муковисцидоза, включавшая ингаляции дорназы-альфа 2,5 мг 1 раз в день, ингаляции ГР NaCl 7%-ного по 2,5 мл 2 раза в день с последующим проведением кинезитерапии, заместительная ферментная терапия, витаминотерапия. В течение первой недели ингаляции ГР проводились после предварительной ингаляции бронхолитика короткого действия в возрастной дозировке. В связи с хорошей переносимостью ингаляций ГР NaCl в дальнейшем от ингаляции бронходилататора решено было отказаться, что не повлияло на эффективность проводимой ингаляционной терапии. Течение заболевания стабильное, без тяжелых обострений хронического бронхолегочного процесса, а также без признаков необратимых изменений дыхательных путей по данным компьютерной томографии органов грудной полости. Показатели функции внешнего дыхания в возрасте 10 лет: ФЖЕЛ 97% от должного, ОФВ1 96% от должного.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Ребенок 2013 г. р. Диагноз «МВ» установлен в возрасте 1 мес. на основании положительного результата неонатального скрининга, положительного результата потового теста, характерной клинической картины, результата генетического обследования (генотип F508del/2143delT). Ребенок с момента установления диагноза находится на активном диспансерном наблюдении в центре муковисцидоза. За период наблюдения течение заболевания стабильное, обострения хронического бронхита на фоне ОРИ 1–2 раза в год, не требующие госпитализации. С момента установки диагноза получает комплексную терапию МВ, включая ингаляции ГР NaCl 5–7%. С 2017 г. отмечены явления поллиноза, диагностирована поливалентная сенсibilизация. С этого же времени при попытках проведения ингаляций 7% ГР NaCl отмечается развитие сухого навязчивого кашля, сами ингаляции при этом малоэффективны. Предложены ингаляции 7% ГР NaCl с 0,1%-ным гиалуронатом натрия, которые переносятся хорошо, отмечается муколитический эффект без симптомов бронхоспазма. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости, за весь период наблюдения признаки бронхита без прогрессирования и развития необратимых изменений. Показатели функции внешнего дыхания в возрасте 8 лет: ФЖЕЛ 100% от должного, ОФВ1 101% от должного.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Ребенок 2008 г. р. Диагноз «МВ» установлен на 1-м мес. жизни на основании положительного неонатального скрининга на муковисцидоз (ИРТ – 310 при норме

● **Таблица 1.** Стоимость средств медицинского назначения гипертонический раствор 7%-ного натрия хлорида с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия и препарата маннитол*

● **Table 2.** The cost of medicinal products for human use 7% hypertonic sodium chloride with 0.1% sodium hyaluronate solution and product mannitol*

Международное непатентованное наименование	Торговое название лекарственного средства	Разовая доза	Количество флаконов в упаковке, п	Цена за единицу	Стоимость упаковки (руб.)	Потребность пациента в месяц (количество упаковок, п)	Стоимость в месяц (руб.)	Потребность пациента на год (количество упаковок в год, п)	Стоимость в год (руб.)
Гипертонический раствор 7%-ного натрия хлорида – 0,1%-ного гиалуроната натрия	Гианеб ^{1,2}	5 мл	30	172,33	5 169,9	2	10 339,8	24	124 077,6
	Ингасалин ^{2,3}	5 мл	30	80,08	2 402,4	2	4 804,8	24	57 657,6
Маннитол	Бронхитол-Фармаксис ^{4,5}	10 капсул по 40 мг (400 мг)	280 (28 блистеров по 10 капсул)	696,4 (1 блистер по 10 капсул)	19500,00	2	39 000,0	24	468 000,0

* Расчет проведен согласно методическим рекомендациям [29].

¹ Гианеб – «Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия.

² В связи с отсутствием данного препарата в базе Государственного реестра лекарственных средств стоимость указана с сайта Единой информационной системы в сфере закупок <https://zakupki.gov.ru>, <https://zakupki.kontur.ru> (дата обращения 09.07.2021).

³ Ингасалин – «Гротекс» ООО, Россия.

⁴ Бронхитол-Фармаксис – «Фармаксис Лтд», Австралия.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 09.07.2021).

до 70 нг/мл, ИРТ1 – 161 при норме до 40 нг/мл), положительной потовой пробы на аппарате «Нанодакт» – 130 ммоль/л при норме до 50 ммоль/л, результата ДНК-диагностики (генетический диагноз F508del/F508del). С рождения отмечался синдром холестаза, гепатоспленомегалия, плохая прибавка веса. Панкреатическая эластаза < 15 мкг/г кала (норма > 200 мкг/г кала). С 2 мес. получает панкреатин 10 000 ЕД, на фоне чего отмечена хорошая прибавка веса. К 8-му мес. жизни на фоне проводимой желчегонной терапии купировались явления холестаза. С первого года жизни – хронический высев синегнойной палочки, постоянно получает курсы ингаляционной антисинегнойной терапии. С 5-летнего возраста по данным КТ органов грудной полости признаки пневмофиброза, двусторонних бронхоэктазов. Дважды в год проводятся плановые курсы в/в антибактериальной терапии.

Схема муколитической терапии за время наблюдения (2008–2021 гг.) была следующей: дорназа альфа 2,5 мг/сут ингаляционно + ацетилцистеин (30 мг/кг/сут) внутрь с 2008 по 2011 г.; дорназа альфа 2,5 мг/сут + ингаляции 5%-ным NaCl 1–2 раза в день (с предварительной ингаляцией сальбутамола) + ацетилцистеин внутрь в период 2011–2015 гг.; с 2016 г. по настоящее время – ингаляции дорназа альфа 2,5 мг/сут + маннитол для ингаляций 10 капсул 2 раза в день с предварительной ингаляцией сальбутамола + ингаляции NaCl 7%-ного с 0,1%-ным гиалуронатом натрия 1–2 раза в день + ацетилцистеин 600 мг/сут внутрь. На фоне комплексной муколитической и бронхолитической терапии отмечается продуктивный кашель только при проведении кинезитерапии, в остальное время кашель не беспокоит. Показатели функции внешнего дыхания в возрасте 12,5 года: ФЖЕЛ 82% от должного, ОФВ1 79% от должного (динамика снижения ОФВ1 в течение 3 лет составляет 3–5% в год). Отрицательной динамики по данным компьютерной томографии органов грудной полости не отмечено.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4

Ребенок 2020 г. р. Диагноз «МВ» установлен в возрасте 1 мес. жизни на основании положительного результата неонатального скрининга (ИРТ 261 нг/мл при норме до 65 нг/мл, ИРТ2 – 248 нг/мл при норме до 40 нг/мл; проводимость пота эквивалентна 118 ммоль/л NaCl при норме до 50 ммоль/л), подтвержден результатом молекулярно-генетического исследования (генотип F508del/CFTRdele2,3(21kb)). На момент установки диагноза респираторные проявления заболевания отсутствовали. Рентгенологическая картина органов грудной полости без патологических изменений. В посеве отделяемого с задней стенки глотки рост золотистого стафилококка. На втором месяце жизни появился продуктивный кашель, до рвоты, с большим количеством вязкой слизи. На фоне антибактериальной терапии и приема ацетилцистеина внутрь получена положительная динамика, однако сохранялся малопродуктивный кашель. В 2,5 мес. начата терапия дорназой альфа с хорошим клиническим эффектом – кашель прекратился. Ребенок ежемесячно осматривался командой специалистов по МВ: врачом-педиатром, диетологом, кинезитерапевтом. На одном из сеансов кинезитерапии в возрасте 2 мес. проведена ингаляция 7%-ным ГР NaCl с предварительной ингаляцией бронхолитика. Отмечено появление сухого приступообразного кашля, снижение эффективности кинезитерапии. В дальнейшем проводились попытки ингаляций 7% ГР NaCl, разведенного 1:1 0,9%-ным р-ром NaCl. Это способствовало улучшению переносимости ингаляций, но сухой кашель сохранялся. В настоящее время ребенок получает ингаляции дорназы альфа 2,5 мг/сут + ингаляции 3% ГР с 0,01%-ной гиалуроновой кислотой по 3 мл два раза в день. Ингаляции переносит хорошо, продуктивный кашель отмечается только после ингаляции во время проведения кинезитерапии. Применения бронхолитика короткого действия перед ингаляциями 3% ГР не требуется.

ОБСУЖДЕНИЕ

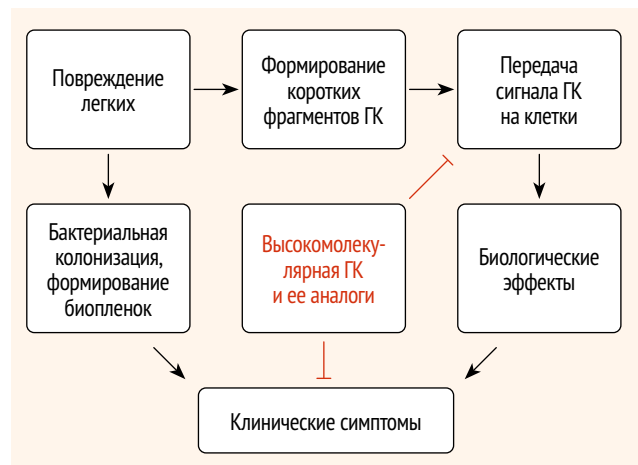
Как показывает международная и российская клиническая практика, согласно данным национальных регистров, ГР занимает одно из главных мест в муколитической терапии МВ^{4,5}. С 2011 г. отмечается увеличение частоты применения ГР в РФ, и этот показатель приближается к данным по европейским странам. По сведениям европейского регистра больных МВ, ингаляции ГР NaCl в 2018 г. получали от 11,6% пациентов МВ в Турции до 97,9% в Словении. В среднем 53,1% пациентов с МВ, данные которых вошли в европейский регистр, получали ингаляции ГР NaCl. По сведениям регистра пациентов с МВ в США в 2019 г., медиана назначений ГР NaCl в различных штатах у пациентов старше 6 лет составила 77,2% (min 41,9, max 100), среди детей до 3 лет ГР получали 34,7% пациентов, от 3 до 5 лет – 51,6%.

Следует отметить, что ограничивающими факторами являются индивидуальная непереносимость 7% ГР, как в клинических примерах 2 и 4, и возраст пациентов, что демонстрируют данные регистра на рис. 2 и клинические примеры. В раннем детском возрасте и у взрослых пациентов переносимость ГР может быть хуже, чем в возрасте с 3 до 18 лет. Клиническая практика и ранее проведенные исследования показали, что переносимость улучшается при добавлении 0,1%-ного раствора гиалуроната натрия [16]. В любом случае первое применение муколитического ингаляционного вещества должно быть в присутствии медицинского работника для регистрации переносимости и проверки техники ингаляции [1].

Следует отметить, что продолжают обсуждаться вопросы о применении гиалуроновой кислоты в пульмонологии. Так, известно, что определение самой гиалуроновой кислоты в сыворотке крови используют в качестве биохимического маркера прогрессирования бронхолегочной патологии [30]. Эндогенно гиалуроновая кислота синтезируется фибробластами, регуляция ее функции осуществляется нейроэндокринной системой. Эффект воздействия гиалуроновой кислоты на ткани связывают с размерами ее молекул. В случае когда молекулярная масса гиалуроновой кислоты составляет $> 10^6$ Да, преобладает противовоспалительный ее эффект, в то время как короткие фрагменты гиалуроновой кислоты (150–250 тыс. Да) продуцируются в ответ на повреждение ткани и усиливают воспалительный эффект, активируя ангиогенез и миграцию клеток в очаг воспаления [31]. Так, существует четкая разница между функциональным значением молекулы гиалуроновой кислоты с высоким молекулярным весом и небольшими фрагментами с низкомолекулярной массой, которые вырабатываются во время воспаления. Высокомолекулярные фрагменты гиалуроновой кислоты обладают противовоспалительными свойствами, в то время как короткие фрагменты с низкомолекулярной массой, вырабатываемые во время воспаления, представляют собой провоспалительные и способствуют повреждению легочной

● **Рисунок 3.** Теория действия гиалуроновой кислоты на клетки при повреждении легких [31]

● **Figure 3.** The theory of action of hyaluronic acid on cells in lung injury [31]



ткани, активируя рецепторы врожденного иммунитета, что может привести к усугублению процессов воспаления, ремоделированию и гиперреактивности в дополнение к другим клиническим симптомам, а нарушение мукоцилиарного клиренса способствует развитию бактериальных биопленок. Прервать этот порочный круг можно посредством передачи сигналов с вырабатываемых эндогенно коротких фрагментов гиалуроновой кислоты на вводимую, например, ингаляционно гиалуроновую кислоту с высокой молекулярной массой (рис. 3) [31].

Уникальным свойством гиалуроновой кислоты с высоким молекулярным весом являются ее водоудерживающие свойства, поэтому она играет важную роль в регулировании баланса жидкости в интерстиции легких. Гиалуроновая кислота широко используется в офтальмологии, артрологии и косметологии, а в последние годы она, благодаря своим противовоспалительным и гидратационным свойствам, также была предложена для лечения некоторых заболеваний дыхательных путей, таких как хронический синусит, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, МВ и бронхоэктазы. Гиалуроновая кислота показала свои преимущества в послеоперационном ведении пациентов, перенесших эндоскопическое оперативное лечение носовых пазух по поводу хронического ринита и полипоза носа, у детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, в профилактике ремоделирования дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и в ослаблении гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой. Гиалуроновая кислота снижает гиперреактивность бронхов и смягчает соленый привкус ГР, что улучшает толерантность к нему (даже при 6 или 7%-ной концентрации), что является эффективным методом лечения при МВ и бронхоэктазах [32].

В последнее время гиалуроновая кислота применяется все чаще при лечении заболеваний дыхательных путей, в т. ч. и у детей. Доказательства эффективности гиалуроновой кислоты при лечении верхних и нижних дыхательных путей у детей все еще ограничены. Имеются данные, что ингаляции высокомолекулярной гиалуроновой кислоты

⁴ European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report (year 2018) version 1.4. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf.

⁵ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2019. Available at: <https://www.cff.org>.

могут быть полезны при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и хронического или рецидивирующего воспаления среднего уха и аденоидов, а также нижних дыхательных путей при МВ в сочетании с гипертоническим солевым раствором. Необходимы дальнейшие исследования применения гиалуроновой кислоты в терапии дыхательных путей на более крупных популяциях, особенно в детском возрасте [33].

Качество гиалуроновой кислоты также играет важную роль в безопасности препарата для пациента. Средство Ингасалин содержит в своем составе высокомолекулярную гиалуроновую кислоту производства HTL Biotechnology (Франция)⁶. Этот производитель гарантирует высокую чистоту субстанции: полное отсутствие эндотоксинов и прочих аллергенов, что позволяет использовать гиалуроновую кислоту HTL даже для инъекционного введения.

В нашей стране 7%-ный ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия зарегистрирован как средство медицинского назначения, что затрудняет его закупки для пациентов с МВ региональными департаментами здравоохранения. В сложившейся ситуации особое значение приобретает стоимость данной комбинации. Применение средства медицинского назначения 7%-ного ГР с 1%-ным раствором гиалуроната натрия Ингасалин («Гротекс» ООО, Россия) значительно дешевле средства Гианеб («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия), что, несомненно, будет способствовать его более широкому применению. Стоит отметить, что дозировка одинакова для всех возрастных групп пациентов для обоих видов средств медицинского назначения. Удобством является возможность применения Ингасалина в двух концентрациях раствора NaCl – 3 и 7%. В раннем детском возрасте терапия, как правило, стартует с 3%-ного раствора и повышается

до 7% последовательно. Кроме того, 3%-ный ГР назначается пациентам при непереносимости 7%-ного, как в 4-м клиническом примере.

Однако применение ГР в стране значительно различается по регионам, что свидетельствует о недостаточной информированности врачей. В европейском регистре за 2018 г. ГР используется пациентами в среднем в 53,09% случаев⁷. Обсуждение применения ГР в данной статье, наряду с клиническими рекомендациями [1], будет способствовать более широкому применению ГР в качестве базовой муколитической терапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, отечественная клиническая практика лечения пациентов с МВ накопила положительный опыт применения ГР в ингаляциях в качестве базовой муколитической терапии, применение которой значительно возросло с 2011 г. Изделия медицинского назначения 3 и 7%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия назначаются с момента установления диагноза и имеют преимущества перед ГР аптечного производства по переносимости и удобству применения. Использование средства медицинского назначения 7%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия определяется в основном финансовой доступностью. Наличие 3%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия расширяет возможности муколитической терапии с применением ГР при плохой переносимости 7%-ного раствора.

Поступила / Received 10.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2021
Принята в печать / Accepted 07.10.2021

⁶ Сайт компании HTL Biotechnology. Режим доступа: <https://htlbiotech.com>.

⁷ European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report (year 2018) version 1.4. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf.

Список литературы

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. 2021. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.min-zdrav.gov.ru/schema/372_2.
2. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H., Morris E.M., Nash M.L., Ramsey B.W. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637–642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>.
3. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1 Suppl.):23–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
4. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C.P., Marks G.B. et al.; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229–240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043900>.
5. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):3241–3250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043891>.
6. Stick S.M., Brennan S., Murray C., Douglas T., Ungern-Sternberg B.S., Garratt L.W. et al. Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *J Pediatr*. 2009;155(5):623–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.05.005>.
7. Stahl M., Wielpütz M.O., Ricklefs I., Dopfer C., Barth S., Schlegelendal A., Graeber S.Y. et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS): A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1238–1248. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1203OC>.
8. Dellon E.P., Donaldson S.H., Johnson R., Davis S.D. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2008;43(11):1100–1106. <https://doi.org/10.1002/ppul.20909>.
9. Wills P.J., Hall R.L., Chan W., Cole P.J. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J Clin Invest*. 1997;99(1):9–13. <https://doi.org/10.1172/JCI119138>.
10. Shoseyov D., Cohen-Cymbarknoh M., Kerem E. Could You Please Pass the Salt? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1444–1446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201102-0351ED>.
11. Reeves E.P., Williamson M., O'Neill S.J., Grealley P., McElvaney N.G. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1517–1523. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0072OC>.
12. Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Кондратьева Н.Ю., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза. *Пульмонология*. 2016;26(5):584–590. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590>.
13. Majo F., Carlo M.D., Piga S., Ciofi Degli Atti M., Lucidi V. Use of hypertonic saline solution + hyaluronic acid in patients with cystic fibrosis: a retrospective evaluation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(1):61. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(16\)30280-6](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(16)30280-6).
14. Buonpensiero P., Gregorio F.D., Sepe A., Pasqua A.D., Ferri P., Siano M., Raia V. Hyaluronic acid improves tolerability of hypertonic saline in CF patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;9(1):63. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(10\)60246-9](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(10)60246-9).
15. Pradal U., Borruso A., Saloni E., Fedrigo E., Menin L., Tartali C., Assael B.M. Hyaluronic acid in the prevention of bronchial obstruction induced by hypertonic saline. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;9(1):62. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(10\)60241-X](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(10)60241-X).
16. Шерман В.Д., Одинаева Н.Д., Черняк А.В. Исследование эффективности и переносимости медицинского изделия Гианеб® и 7% гипертонического раствора NaCl у детей с муковисцидозом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;(2):102–106. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>.
17. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный

- фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021;31(2):135–146. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
18. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol (bronchitol) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2016;18:52–54. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.12.001>.
 19. Middleton A., Robinson P.D., McKay K., Jaffe A., Selvadurai H. A pilot study of inhaled dry-powder mannitol during cystic fibrosis-related pulmonary exacerbation. *Eur Respir J*. 2015;45(2):541–544. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137814>.
 20. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*. 2019;29(4):436–442. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1196>.
 21. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Ашерова И.К. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 68 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
 22. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю., Черняк А.В., Старинова М.А., Ашерова И.К. и др. Динамика показателей здоровья у детей с муковисцидозом в Российской Федерации за 2011–2018 гг. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):303–304. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-pokazateley-zdorovya-u-detey-s-mukovistsidozom-rossiyskoy-federatsii-za-2011-2018g/viewer>.
 23. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. Пульмонология. Приложение*. 2014. 43 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf.
 24. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Черняк А.В., Кондратьева Е.И. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2015. 64 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr_Registre_2015%20final.pdf.
 25. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2016. 72 с. Режим доступа: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr_Registre_2015%20\[210x290\]%20\(1\).pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr_Registre_2015%20[210x290]%20(1).pdf).
 26. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Капранов Н.И. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2019. 68 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf.
 27. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.) *Оформление монографий в правилах. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» 2018. 2-е изд.* М.: БОРГЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
 28. Шадрин В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г., Амелина Е.Л., Старинова М.А., Черняк А.В. и др. Основная клинико-лабораторная и генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Пермского края, других регионов Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. *Пермский медицинский журнал*. 2020;37(1):48–62. <https://doi.org/10.17816/pmj37148-62>.
 29. Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. (ред.) *Модели стоимости терапии муковисцидоза в детском возрасте*. М.; 2020. 74 с. Режим доступа: <http://ostrovaru.com/files/Модели%20стоимости%20терапии%20муковисцидоза%20в%20детском%20возрасте.pdf>.
 30. Федотов В.Д., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренко Н.А., Умнягина И.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2019;29(6):679–684. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684>.
 31. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(9):785–795. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00168.2015>.
 32. Maíz Carro L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells*. 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
 33. Di Cicco M., Peroni D., Sepich M., Tozzi M.G., Comberati P., Cutrera R. Hyaluronic acid for the treatment of airway diseases in children: Little evidence for few indications. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):2156–2169. <https://doi.org/10.1002/ppul.24901>.
 1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kucev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskij A.S. et al. *Cystic Fibrosis (Cystic Fibrosis): Clinical guidelines*. 2021. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
 2. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H., Morris E.M., Nash M.L., Ramsey B.W. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637–642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>.
 3. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1 Suppl):23–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
 4. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C.P., Marks G.B. et al.; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(5):229–240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043900>.
 5. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):3241–3250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043891>.
 6. Stick S.M., Brennan S., Murray C., Douglas T., Ungern-Sternberg B.S., Garratt L.W. et al. Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *J Pediatr*. 2009;155(5):623–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.05.005>.
 7. Stahl M., Wülpert M.O., Ricklefs I., Dopfer C., Barth S., Schlegelndal A., Graeber S.Y. et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS): A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1238–1248. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1203OC>.
 8. Dellon E.P., Donaldson S.H., Johnson R., Davis S.D. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2008;43(11):1100–1106. <https://doi.org/10.1002/ppul.20909>.
 9. Wills P.J., Hall R.L., Chan W., Cole P.J. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J Clin Invest*. 1997;99(1):9–13. <https://doi.org/10.1172/JCI119138>.
 10. Shoseyov D., Cohen-Cymberek M., Kerem E. Could You Please Pass the Salt? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1444–1446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201102-0351ED>.
 11. Reeves E.P., Williamson M., O'Neill S.J., Grealley P., McElvaney N.G. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1517–1523. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0072OC>.
 12. Kashirskaya N.Y., Sherman V.D., Kapranov N.I., Kondratieva E.I., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. A role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2016;26(5):584–590. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590>.
 13. Majo F., Carlo M.D., Piga S., Ciofi Degli Atti M., Lucidi V. Use of hypertonic saline solution + hyaluronic acid in patients with cystic fibrosis: a retrospective evaluation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(1):61. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(16\)30280-6](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(16)30280-6).
 14. Buonpensiero P., Gregorio F.D., Sepe A., Pasqua A.D., Ferri P., Siano M., Raia V. Hyaluronic acid improves tolerability of hypertonic saline in CF patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;9(1):63. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(10\)60246-9](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(10)60246-9).
 15. Pradal U., Borruso A., Saloni E., Fedrigo E., Menin L., Tartali C., Assael B.M. Hyaluronic acid in the prevention of bronchial obstruction induced by hypertonic saline. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;9(1):62. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(10\)60241-X](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(10)60241-X).
 16. Sherman V.D., Odinaeva N.D., Chernyak A.V. Investigation of the efficiency and tolerance of medical product Hyaneb and 7% hypertensive solution of NaCl in children with cystic fibrosis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Review*. 2019;2(102):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>.
 17. Kondratieva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu., Sherman V.D., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu. et al. Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis", 2020. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2021;31(2):135–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
 18. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol (bronchitol) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2016;18:52–54. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.12.001>.
 19. Middleton A., Robinson P.D., McKay K., Jaffe A., Selvadurai H. A pilot study of inhaled dry-powder mannitol during cystic fibrosis-related pulmonary exacerbation. *Eur Respir J*. 2015;45(2):541–544. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137814>.
 20. Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Kondratieva E.I., Zhekaite E.K., Chernyak A.V. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(4):436–442. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1196>.
 21. Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Krasovskiy S.A., Starianova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Asherova I.K. (eds.) *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019*. Moscow: Medpractica-M; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_registre_2019.pdf.
 22. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Voronkova A.Yu., Chernyak A.V., Starianova M.A., Asherov I.K. et al. Dynamics of health indicators in children with fibrosis of the Russian Federation for 2011–2018. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):303–304. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-pokazateley-zdorovya-u-detey-s-mukovistsidozom-rossiyskoy-federatsii-za-2011-2018g/viewer>.
 23. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I. (eds.) *Register of patients with fibrosis in the Russian Federation. 2011. Pulmonologiya. Prilozhenie. = Russian Pulmonology. Application*. 2014. 43 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf.
 24. Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Voronkova A.Yu., Chernyak A.V., Kondratieva E.I. (eds.) *Register of patients with fibrosis in the Russian Federation. 2013*. Moscow: Medpractica-M; 2015. 64 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_registre_2015%20final.pdf.
 25. Kondratieva E.I., Krasovskiy S.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. (eds.) *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian*

- Federation. 2015. Moscow: Medpractica-M; 2016. 72 p. (In Russ.) Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_registre_2015%20\[210x290\]%20\(1\).pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_registre_2015%20[210x290]%20(1).pdf).
26. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Capranov N.I. (eds.). *Register of patients with fibrosis in the Russian Federation. 2017*. Moscow: Medpractica-M; 2019. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_registre_2017%20site.pdf.
 27. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Capranov N.I. (eds.). *National Consensus "Cystic fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy" 2018. 2nd ed.* Moscow: BORGES; 2018. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-renogramogram.pdf>.
 28. Shadrina V.V., Kondratieva E.I., Furman E.G., Amelina E.L., Starinova M.A., Chernyak A.V. et al. The main clinical and laboratory and genetic characteristics of patients with cystic fibrosis living in the territory of the Perm region, other regions of the Volga Federal District and the Central Federal District of Russia. *Permskij medicinskij zhurnal = Perm Medical Journal*. 2020;37(1):48–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj37148-62>.
 29. Kondratyeva E.I., Furman E.G. (eds.). *Models of the cost of the therapy of fibrosis in childhood*. Moscow; 2020. 74 p. (In Russ.) Available at: <http://ostrovaru.com/files/Модели стоимости терапии муковисцидоза в детском возрасте.pdf>.
 30. Fedotov V.D., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umnyagina I.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(6):679–684. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684>.
 31. Garantziotis S., Brezina M., Castelnuovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(9):785–795. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00168.2015>.
 32. Maíz Carro L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells*. 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
 33. Di Cicco M., Peroni D., Sepich M., Tozzi M.G., Comberiati P., Cutrera R. Hyaluronic acid for the treatment of airway diseases in children: Little evidence for few indications. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):2156–2169. <https://doi.org/10.1002/ppul.24901>.

Информация об авторах:

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; руководитель центра муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; elenafpk@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; врач центра муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; tovika@yandex.ru

Шадрина Вера Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии; Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; verashadrina@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kondatyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia; Head of the Cystic Fibrosis Center, Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia; elenafpk@mail.ru

Victoria D. Sherman, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia; Doctor at the Cystic Fibrosis Center, Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia; tovika@yandex.ru

Vera V. Shadrina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; verashadrina@mail.ru

Особенности течения и эрадикации полирезистентной инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе: клиническое наблюдение

Е.И. Кондратьева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

Е.В. Лошкова³, <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>, loshkova@rambler.ru

Е.Д. Николаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>, eugenia786@gmail.com

М.М. Хачиян⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1779-1983>, magda16@mail.ru

Г.Н. Янкина³, <https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>, gal.happy@mail.ru

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, стр. 1

² Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

³ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

⁴ Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, пл. Победы, 1

Резюме

Хроническая инфекция легких, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, снижает респираторную функцию и продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом. До 2/3 госпитализированных больных имеют антибиотикорезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, что затрудняет эрадикационную антибактериальную терапию и в ряде случаев усугубляется нежелательными побочными явлениями антимикробных препаратов. Нутритивный статус пациентов с муковисцидозом напрямую зависит от активности хронической легочной инфекции и частоты легочных обострений. Приводится описание клинического случая пациентки, рожденной с мутацией *F508del* в гомозиготном состоянии, заболевание было диагностировано по неонатальному скринингу. Однако, несмотря на своевременную постановку диагноза муковисцидоза, отсутствовала профилактика синдрома потери солей, и пациентка реализовала синдром Псевдо-Барттера, последствием которого явились тяжелое нарушение пищевого поведения и раннее – в возрасте трех месяцев – инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*. Наличие нескольких биотипов *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте пациентки в совокупности с множественной резистентностью к традиционным ингаляционным антибактериальным препаратам и нежелательными побочными явлениями антибактериальной лекарственной терапии делают обоснованным назначение альтернативных ингаляционных антибиотиков, одним из которых является азтреонам лизин, относящийся к классу монобактамов. Смена ингаляционной антибактериальной терапии на азтреонам и колистин привела к снижению интенсивности обсемененности дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и восстановлению чувствительности к неиспользуемым препаратам, в представленном клиническом наблюдении к тобрамицину. В данном случае была продемонстрирована важность мониторинга нутритивного статуса, уровня 25(OH)D и подбора адекватной лечебной дозы витамина D на фоне хронической инфекции легких.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционные антибиотики, легочные обострения, *Pseudomonas aeruginosa*, нутритивный статус, дефицит 25(OH)D

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Николаева Е.Д., Хачиян М.М., Янкина Г.Н. Особенности течения и эрадикации полирезистентной инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2021;(16):166–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-166-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course and eradication of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: clinical case

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

Elena V. Loshkova³, <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>, loshkova@rambler.ru

Evgeniya D. Nikolaeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>, eugenia786@gmail.com

Magda M. Khachiyani⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1779-1983>, magda16@mail.ru

Galina N. Yankina³, <https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>, gal.happy@mail.ru

¹ Academician Bochkov Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., 115478, Moscow, Russia

² Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 62, B. Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

³ Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050, Russia

⁴ Children's Regional Clinical Hospital; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Chronic lung infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* reduces respiratory function and life expectancy in people with cystic fibrosis. Up to 2/3 of hospitalized patients, have antibiotic-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, which presents significant difficulties in prescribing eradication antibiotic therapy, which in some cases is aggravated by undesirable side effects of antimicrobial chemotherapy. The nutritional status of patients with cystic fibrosis is directly related to the activity of chronic pulmonary infection and the frequency of pulmonary exacerbations. A clinical example discusses the tactics of prescribing an alternative inhaled antibiotic aztreonam lysine (Cayston (Aztreonam lysine), Gilead Sciences Inc.) active against carbapenemases, including metallo-beta-lactamases, in a patient with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. The clinical case demonstrates the successful eradication of the multidrug-resistant biotypes of *Pseudomonas aeruginosa*, and, as a consequence, the improvement of respiratory function and nutritional status, including the normalization of the 25(OH)D level in the patient.

Keywords: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, inhaled antibiotics, pulmonary exacerbations, nutritional status, vitamin D deficiency

For citation: Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Nikolaeva E.D., Khachiyan M.M., Yankina G.N. Features of the course and eradication of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):166–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-166-173>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – частое наследственное моногенное заболевание, обусловленное патологическими нуклеотидными последовательностями гена *CFTR* с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся системным поражением экзокринных желез жизненно важных органов, имеющее тяжелое течение и прогноз [1–7]. Тяжесть состояния при МВ обусловлена в первую очередь бактериальным характером бронхиального секрета, в связи с чем необходимы пожизненное наблюдение за состоянием микробного пейзажа и использование антибактериальной терапии (АБТ) [8–12]. Известно, что хроническая инфекция легких (ХИЛ), вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, снижает респираторную функцию и в конечном счете продолжительность жизни больных МВ [7, 13–16]. Вызывает озабоченность частое (до 2/3 случаев у госпитализированных больных) выявление в посевах бронхиального секрета ассоциаций микроорганизмов, включающих антибиотикорезистентные штаммы, такие как *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), мукоидный и немуконидный фенотипы, представители неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов – *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Achromobacter* spp. (*A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*), *Burkholderia cepacia* complex (*B. cepacia*) и др. [5–7, 13–16].

Внедрение новых методов лечения, нацеленных на *CFTR*, будет изменять клиническую картину МВ, однако лечение респираторных инфекций и легочных обострений антибиотиками по-прежнему останется основой терапии МВ в обозримом будущем [17–20]. Антибиотикорезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, помимо глобальных проблем на общепопуляционном уровне, представляют значительные трудности курации таких пациентов на местах [21, 22]. Наше клиническое наблюдение демонстрирует эволюцию микробного пейзажа с приобретением антимикробной полирезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и успешной эрадикацией поли-

резистентного штамма лекарственным препаратом азтреонам лизин (Cayston (Aztreonam lysine) производства Gilead Sciences Inc.).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под наблюдением находилась пациентка 15 лет. Основное заболевание – муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение, период обострения (обструктивный бронхит). Генетический: мутация *F508del* в гомозиготном состоянии. Хронический полипозный риносинусит, период неполной ремиссии. Микробиологический: хроническая смешанная инфекция (хронический высев *Pseudomonas aeruginosa*, хронический высев *Staphylococcus aureus* ssp. *Aureus*). Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы тяжелая.

Осложнения: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 1А, хронический некалькулезный холецистит, дисхолия, недостаточность витамина D.

Сопутствующие заболевания: селективный дефицит иммуноглобулина А, субклинический гипотиреоз, пиелэктазия слева, хондропатия височно-нижнечелюстного сустава, хронический тонзиллит, копчиковый эпителиальный свищ.

Анамнез заболевания

Диагноз муковисцидоза установлен по неонатальному скринингу: ИРТ – 135,4 нг/мл (норма < 70 нг/мл), ретест – 81 нг/мл (норма < 40 нг/мл), в возрасте 1 мес. проведена потовая проба на аппарате «Нанодакт», проводимость пота составила 109 ммоль/л (норма < 50 ммоль/л), при проведении ДНК-диагностики в гене *CFTR* выявлена мутация *F508del* в гомозиготном состоянии и диагностирована тяжелая недостаточность поджелудочной железы (фекальная эластаза – 15 мкг/г кала).

С возраста 1 мес. пациентка получала базисную терапию в виде дорназы альфа, заместительную терапию панкреатическими ферментами, жирорастворимые витамины (А, Е, D). Течение заболевания сопровождалось

рядом осложнений. Так, в возрасте 3 мес. была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с синдромом Псевдо-Барттера (уровень хлора – 86 ммоль/л, натрия – 115 ммоль/л, калия – 4,0 ммоль/л), в период госпитализации в ОРИТ был зарегистрирован первый высеv *Pseudomonas aeruginosa*. Эрадикационная терапия согласно современным протоколам эрадикации первичного высева не проводилась, пациентка получала один антибактериальный препарат – цефтриаксон, к которому, как известно, *Pseudomonas aeruginosa* имеет природную резистентность. Течение заболевания с рождения тяжелое, потребность во внутривенной антибактериальной терапии 2–3 раза в год. С 4-месячного возраста наблюдались частые эпизоды обструктивных бронхитов, до 5 лет часто болела ОРИ (8–10 раз в год), эпизодов пневмоний не было.

После купирования синдрома Псевдо-Барттера длительно (в течение 2,5 лет) находилась на исключительно зондовом питании вследствие нарушения пищевого поведения и полного отказа от самостоятельного приема пищи, в связи с чем постоянно получала дополнительное энтеральное питание с учетом консистенции пищи, поступающей через зонд. В дальнейшем после 3 лет пациентку удалось перевести на обычный прием пищи через рот, однако до сих пор сохраняется сниженная толерантность к питанию, которая выражается в невозможности съесть разовый объем порции в соответствии с возрастом, постоянно беспокоят тошнота, абдоминальные боли. Дополнительное энтеральное питание и ферментозаместительная терапия в дозе по липазе 4 000 ЕД/г жира в пище позволяют достигать индекса массы тела (ИМТ) согласно возрасту. Но, несмотря на высокую дозу, периодически отмечается стеаторея.

С 5-летнего возраста была назначена постоянная ингаляционная антибактериальная терапия (АБТ) по поводу контроля хронической синегнойной инфекции тобрамицином, а с 8 лет начала получать курсы ингаляционного колестиметата натрия.

В течение 9 лет в качестве базисной ингаляционной АБТ использовала тобрамицин. Пациентка имеет колонизацию дыхательных путей смешанной микрофлорой (*Pseudomonas aeruginosa*, как правило, имеет обильный рост 10^5 и выше, и *Staphylococcus aureus* – также регистрируется обильный рост). Два раза в год регулярно проводились курсы внутривенно АБТ (меронем и амикацин, фортум и ципрофлоксацин). В результате 9-летнего использования тобрамицина была утрачена чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к данному препарату, о чем свидетельствуют результаты бактериологического посева мокроты на микрофлору, впервые резистентные к тобрамицину биотипы начали выделяться из мокроты в 2014 г. (табл. 1). Параллельно пациентка отмечала снижение эффективности проводимой ингаляционной терапии тобрамицином, которое выражалось в усилении кашля, увеличении количества мокроты, отсутствии прибавки массы тела, увеличении потребности во внутривенной АБТ до 3–4 раз в год (табл. 1). Кроме того, обращает на себя внимание отсутствие полного клинического

эффекта колестины, на фоне ингаляций которого (6 раз в год в течение последних 3 лет) в возрасте 11–14 лет сохраняется обильный рост *Pseudomonas aeruginosa*, стабильно и не менее 10^5 КОЕ/мл. Результаты бактериологических посевов мокроты демонстрируют присутствие в 2012 г. нескольких биотипов *Pseudomonas aeruginosa*, два из которых устойчивы к тобрамицину.

Тобрамицин в 2009–2016 гг. получала постоянно, впервые резистентность к тобрамицину была зарегистрирована в 2014 г. (№ 11661 от 19.05.2014), однако в последующих бактериологических посевах культивировались биотипы *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительные к тобрамицину (табл. 1–3). В последующем с 2017 г. резистентность штаммов *P. aeruginosa* к тобрамицину стала постоянной (№ 14018 от 18.04.2017), а к концу 2017 г. *P. aeruginosa*, помимо резистентности к тобрамицину, начала продуцировать карбапенемазы (№ 15285 от 27.11.2017). С этого времени получала терапию тобрамицином совместно с колестиметатом натрия.

Необходимо обратить внимание на нежелательные побочные явления (НПЯ), которые сопровождали АБТ у наблюдаемой нами пациентки. Так, при использовании ципрофлоксацина в 2013 г. в возрасте 6 лет была выражена реакция фотосенсибилизации, а также болезненность в височно-нижнечелюстных суставах и лучезапястном суставе справа, в 2016 г. при внутривенном введении ципрофлоксацина возник флебит, в связи с которым был досрочно завершен курс ципрофлоксацина. При проведении антибактериальной внутривенной терапии в марте 2020 г. в возрасте 14 лет меронемом и ципрофлоксацином на последний отмечалась выраженная фоточувствительность, которая сохранялась в течение последующих 6 мес.

В течение периода наблюдения по результатам спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК) с 2017 г. (11 лет) диагностированы бронхоэктазы обоих легких в проекции S4–5 слева и S8–10 справа. По результатам СКТ придаточных пазух носа полипозный риносинусит.

Функция легких с 2018 г. (12 лет) снизилась с ОФВ₁ 111% от должного, ФЖЕЛ – 113% от должного до ОФВ₁ – 100%, ФЖЕЛ – 106% от должного, в 2019 г. и далее в 2020 г. отмечено снижение до ОФВ₁ – 99% и ФЖЕЛ – 93% от должного. Тем не менее показатели соответствовали норме.

Необходимо сказать, что МПК азтреонама для *P. aeruginosa* определяется как чувствительный штамм при концентрации 1 мг/л, резистентный – более 16 мг/л, согласно новым рекомендациям EUCAST, версия 8.0, 2018 [15]. В связи с широким применением ингаляционных форм препаратов эти критерии теряют свою значимость, поскольку в случае ингаляции локальные концентрации действующих веществ многократно превышают те, которые можно достичь при парентеральном способе введения [16]. Так, испанским советом по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам MENSURA (Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos)

● **Таблица 1.** Изменение антимикробной резистентности *Pseudomonas aeruginosa* в динамике наблюдения
 ● **Table 1.** Changes in antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* during follow-up

Препарат	21.11.2014 № 11930	15.10.2015 № 12419	18.04.2017 № 14018	09.01.2018 № 15473 (МПК)	21.01.2019 № 11357 (МПК)	30.01.2020 № 2402 (МПК)	20.10.2020 № 16	28.05.2021 № 3402
Возраст ребенка, годы	8	9	10	11	12	13	14	15
Степень колонизации <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , КОЕ/мл	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵			10 ²
Азтреонам			S	S (8)	I (16)	S (3,5)		S
Амикацин	S	S	R	I (32)	S (8)	S	S	
Азитромицин						S		R
Гентамицин	S	R	R	R (8)	S (2)			S
Имипенем/циластатин	S	R	S	S		S		R
Левифлоксацин	S	S	S	S		S	R	R
Меропенем	S	I	S	S (2)	S (1)	S	R	
Полимиксин В	S	S	S	S (2)	S			
Полимиксин Е (колистин)	S	S	S	S (2)	S	S	S	
Тикарциллин/Клавулановая кислота		S	R					
Пиперацillin				S (8)	S	S		
Пиперацillin/ Тазобактам				S (16/4)			S	
Тобрамицин	S	S	R 128 мг/л	R 128 мг/л	S 4 мг/л	S	S	S
Цефепим	S						S	S
Цефоперазон	I							
Цефоперазон/сульбактам	S	S						
Цефтазидим	S	S	S	S (8)	S (8)	S	S	S
Цефтриаксон	R							R
Ципрофлоксацин	S		S	S (0,5)	S (0,25)	S		S

в 2005 г. пересмотрены и установлены более высокие точки отсечения для ингаляционных форм введения тобрамицина при определении чувствительности *P. aeruginosa* для чувствительных штаммов < 64 мг/л, для устойчивых штаммов > 128 мг/л, по сравнению со значением ≤ 4 мг/л для чувствительных штаммов и > 4 мг/л для устойчивых штаммов при парентеральном введении [17].

В динамике наблюдения у пациентки отмечается полимикробное разнообразие микробиоты дыхательного тракта (табл. 2), в т. ч. появляются грибы, наряду с этим увеличивается степень колонизации *Pseudomonas aeruginosa*. В 2017 г. был зарегистрирован первый эпизод колонизации дыхательного тракта *Aspergillus spp.* (табл. 2, 3), в связи с этим пациентка проходит регулярное, 1 раз в 6 мес., исследование иммунологических маркеров, позволяющих дифференцировать АБЛА (аллергический бронхолегочный аспергиллез) и ХАЛ (хрониче-

ский аспергиллез легких), а также сдает посев мокроты на грибковую инфекцию. На сегодняшний день данные об АБЛА и ХАЛ отсутствуют.

Наличие в мокроте *Klebsiella pneumoniae* (табл. 2) – продуцента бета-лактамаз, обладающего резистентностью к аминогликозидам – в 2016 г., по всей вероятности, способствовало горизонтальной передаче интегрона, содержащего генную кассету дополнительной устойчивости к бета-лактамам и аминогликозидам. Клиническим выражением явилось приобретение *Pseudomonas aeruginosa* фенотипа множественной лекарственной устойчивости, в т. ч. к аминогликозиду – ингаляционному тобрамицину.

В бактериологических посевах за 2019–2021 гг. чувствительность ряда биотипов *Pseudomonas aeruginosa* к меропенему, ципрофлоксацину сохранена. Однако на фоне перорального приема или внутривенного введения ципрофлоксацина были НПЯ (оформлено извещение

● **Таблица 2.** Полимикробные ассоциации в динамике наблюдения

● **Table 2.** Polymicrobial associations during follow-up

Год, возраст пациентки	Микроорганизмы	Степень колонизации
2014, 8 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁴
	<i>Staphylococcus aureus ssp. Aureus</i>	10 ⁵
2015, 9 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁵
	<i>Staphylococcus aureus ssp. Aureus</i> с конститутивным MLSb-фенотипом	10 ⁵
2016, 10 лет	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	10 ⁶
	<i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i> – продуцент беталактамаз	10 ³
2017, 11 лет	<i>Staphylococcus aureus ssp. Aureus</i> с конститутивным MLSb-фенотипом	10 ⁷
	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁴
	<i>Candida albicans</i>	10 ⁴
	<i>Aspergillus spp.</i>	10 ³
2018, 12 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa muc.</i>	10 ³
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ³
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ³
2019, 13 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ³
	<i>Aerococcus viridans</i>	10 ⁷
	<i>Neisseria spp.</i>	10 ⁵
	<i>Candida spp.</i>	10 ²
	<i>Aspergillus spp.</i>	10 ²
2020, 14 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ²
	<i>Enterococcus spp.</i>	10 ⁵
	<i>Candida spp.</i>	10 ¹

о НПЯ по месту жительства), что делает применение ингаляционной АБТ еще более актуальной, так как для лечения обострений легких и интеркуррентных ОРИ существует лишь один класс пероральных антисинегнойных препаратов – это фторхинолоны, использование которых у пациентки ограничено. Ограничены и возможности внутривенной АБТ из-за НПЯ и резистентности (табл. 1).

В результате наблюдаемая у пациентки клинико-микробиологическая картина послужила основанием для назначения ингаляционного азтреонама лизина (далее – азтреонам), который является моноциклическим беталактамным антибиотиком. Данный препарат не зарегистрирован в РФ и был назначен федеральным консилиумом по жизненным показаниям. На фоне использования азтреонама в течение последних 1,5 лет функция легких у пациентки остается стабильной, снизилась потребность в курсах внутривенной АБТ до 2 раз в год, клинически уменьшилось количество мокроты, прибавка в массе составила 5 кг, в росте – 5 см (табл. 3).

Согласно зарубежным и национальным консенсусам, ведущим препаратом в Европе и Азии является ингаляционный тобрамицин, а в США – ингаляционный азтреонам [1–4]. Оба препарата имеют высокую степень доказательности эффективности и безопасности [18–20]. Азтреонам в ингаляционной форме не используется в РФ, и резистентности к нему не вырабатывается. Вероятно, это обусловило его эффективность у данной пациентки, что повлияло на снижение обострений, требующих применения внутривенной антибактериальной терапии и поддержания функции легких.

На сегодняшний день многочисленными исследованиями, метаанализами доказано, а основными нормативными документами по МВ (консенсусы, клинические рекомендации) декларируется положение о том, что функция легких и нутритивный статус неразрывно связаны между собой и с выживаемостью пациентов при МВ, а коррекция нутритивного статуса является не менее важной, чем адекватная и безопасная антимикробная терапия [1–4, 21, 22]. Зондовое питание, постоянная коррекция рациона и подбор панкреатических ферментов позволили достичь и сохранять показатели ИМТ пациентки в соответствии с возрастными нормами. В контексте изучения роли отдельных нутриентов значительное количество исследований посвящено связи обеспеченности 25(OH)D с особенностями течения множества заболеваний, в основе патогенеза которых лежит микробное воспаление, как при пневмонии, остеомиелите, пиелонефрите [21–25]. Показано, что 25(OH)D регулирует соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [22]. Активно анализируются статус 25(OH)D при МВ и его влияние на особенности клинического течения болезни, в различных исследованиях были показаны ассоциации статуса 25(OH)D со снижением функции легких, микробной колонизацией дыхательных путей, высокой частотой обострений [23–25].

В рассматриваемом нами клиническом случае пациентке проводился мониторинг уровня 25(OH)D согласно клиническим рекомендациям. Впервые исследование проведено в 2018 г. в возрасте 12 лет в весеннее время года: уровень 25(OH)D составил 22 нг/мл и его оценили как дефицит витамина D, требующий коррекции дозировки холекальциферола, которая на момент взятия анализа и в течение последних 3 лет составляла 2 000 МЕ. Пациентке была увеличена доза витамина D до 4 000 МЕ. Следующее определение 25(OH)D было проведено пациенткой осенью 2019 г. (13 лет) и показало отсутствие положительной динамики (27 нг/мл), что вновь потребовало увеличения лечебной дозы витамина D до 6 000 МЕ. Летом 2020 г. уровень 25(OH)D нормализовался и составил 34 нг/мл, однако оптимальным считается содержание 25(OH)D более 50 нг/мл. Доза витамина D была увеличена до 8 000 ЕД, и уровень 25(OH)D повысился до 40 нг/мл. Таким образом, пациентка длительно принимает холекальциферол в лечебных дозах с положительным эффектом. Наблюдаемая медленная нормализация статуса кальцидиола обусловлена тяжелой внешнесекреторной

● **Таблица 3.** Характеристика функции легких и нутритивного статуса пациентки на фоне смены ингаляционной антибактериальной терапии в 2018–2021 гг.

● **Table 3.** Characteristics of pulmonary function and nutritional status of the patient against the background of changing inhaled antibiotic therapy in 2018–2021

Показатель	Год, возраст пациентки			
	2018, 12 лет	2019, 13 лет	2020, 14 лет	2021, 15 лет
Ингаляционный антибиотик	Тобрамицин и колистин	Азтреонам и колистин	Азтреонам и колистин	Азтреонам и колистин
Количество видов <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 вида, из них 1 мукоидный	1 немуконидный	1 немуконидный	1 немуконидный
Степень колонизации	10^{5-8}	$1 \times 10^{1-3}$	10^2	10^2
Резистентность к тобрамицину	есть	есть	нет	нет
ФЖЕЛ, % от должного (л)	113 (3,22)	100 (3,41)	93 (3,29)	95 (3,30)
ОФВ ₁ , % от должного (л)	111 (2,91)	106 (3,13)	99 (2,80)	98 (2,92)
Рост, см	159	163	165	168
Вес, кг	52	55	59	62
ИМТ, масса (кг) / рост ² (м ²)	20,6	20,7	21,7	22,0
IgE общий, Ме/мл	5,61	6,62	6,13	–
IgE к <i>Aspergillus Fumigatus</i> , kU/L	–	менее 0,1 (норма < 0,35)	менее 0,1 (норма < 0,35)	менее 0,2 (норма < 0,35)
IgG к <i>Aspergillus Fumigatus</i> , мг/л	–	более 200 (норма < 50)	более 250 (норма < 50)	более 220 (норма < 50)
Доза витамина D, МЕ	2 000	4 000	6 000	8 000
25(ОН)D, нг/мл	22	27	34	40

недостаточностью поджелудочной железы и подростковым возрастом пациентки [24, 25].

На момент последнего осмотра в 15 лет общее состояние пациентки удовлетворительное. Кашель редкий, малопродуктивный. Одышки нет. Вес 62 кг, рост 168 см, ИМТ 22 кг/м². Кожные покровы чистые, телесного цвета, единичные акне на коже лба, надплечий, слизистые розовые, влажные, склеры белые. Подкожная клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы редкие влажные среднепузырчатые в проекции 8–10-го сегментов справа и 4–5-го сегментов слева. Живот мягкий, не вздут, болезненный в мезогастррии. Печень +2 см из-под реберной дуги, нижний край плотно-эластичный, ровный, острый. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, чаще 2 раза в день, с примесью жира.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – в пределах нормы. В копрологии нейтральный жир на «+».

По данным СКТ ОГК сохраняются единичные бронхоэктазы обоих легких в проекции S4–5 слева и S8–10 справа без отрицательной динамики. По результатам СКТ придаточных пазух носа картина полипозного риносинусита, не требующая оперативного лечения. По результатам спирометрии функция легких (ОФВ₁ – 98%, ФЖЕЛ – 93%) остается стабильной. На УЗИ ОБП увеличение и диффузные изменения печени и поджелудочной

железы, характерные для муковисцидоза, а также выраженное газообразование и признаки хронического некалькулезного холецистита.

Диспансерное наблюдение за пациенткой продолжается.

ВЫВОДЫ

1. Наличие нескольких биотипов *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте в совокупности с множественной резистентностью к традиционным ингаляционным антибактериальным препаратам и с нежелательными побочными явлениями антибактериальной лекарственной терапии диктуют необходимость назначения альтернативных ингаляционных антибиотиков, одним из которых является азтреонам лизин, относящийся к классу монобактамов.

2. Смена ингаляционной антибактериальной терапии на азтреонам и колистин привела к снижению интенсивности обсемененности дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и восстановлению чувствительности к неиспользуемым препаратам, в представленном клиническом случае – к тобрамицину.

3. Клинический пример демонстрирует важность мониторинга нутритивного статуса, уровня 25(ОН)D и подбор адекватной лечебной дозы витамина D, особенно на фоне хронической инфекции легких.



Поступила / Received 08.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.07.2021
Принята в печать / Accepted 15.08.2021

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»: проект. 2-е изд.* М.: Компания БОРПЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
2. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
3. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., Jung A., van Rens J., Fox A. et al. *ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2018 Data.* Karup: European Cystic Fibrosis Society; 2020. 149 p. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-Report_2018_v1.4.pdf.
4. Marshall B., Faro A., Elbert A., Fink A., Cho J., Ostrenga J. et al. *Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. 2019 Annual Data Report.* Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2020. 85 p. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
5. Hatziaorou E., Orenti A., Drevinek P., Kashirskaya N., Mei-Zahav M., De Boeck K. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients with Cystic Fibrosis-Data from the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):376–383. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006>.
6. Flume P.A., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z., Tullis D.E., Bresnik M., Derchak P.A. et al. Continuous Alternating Inhaled Antibiotics for Chronic Pseudomonal Infection in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):809–815. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.001>.
7. Behzadi P., Baráth Z., Gajdacs M. It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(1):42. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010042>.
8. Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А., Бурмистров Е.М., Воронкова А.Ю. и др. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(4):340–351. <https://doi.org/10.36488/cmhc.2019.4.340-351>.
9. Middleton P.G., Taylor-Cousar J.L. Development of Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor: Highly Effective CFTR Modulation for the Majority of People with Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(6):723–735. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1855980>.
10. Paterson S.L., Barry P.J., Horsley A.R. Tezacaftor and Ivacaftor for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(1):15–30. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1682998>.
11. Davies J.C., Martin I. New Anti-Pseudomonal Agents for Cystic Fibrosis – Still Needed in the Era of Small Molecule CFTR Modulators? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(12):1327–1336. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1505864>.
12. Somayaji R., Nichols D.P., Bell S.C. Cystic Fibrosis – Ten Promising Therapeutic Approaches in the Current Era of Care. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(10):1107–1124. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1805733>.
13. Ciofu O., Tolker-Nielsen T. Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents – How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotics. *Front Microbiol.* 2019;10:913. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00913>.
14. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G., Messori B., Carnovale V., Cimino G., Cipolli M. Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(3):338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030338>.
15. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Романов А.В. и др. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. Версия 2018-3.* М.: МАКМАХ; 2006 с. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>.
16. Шагинян И.А., Брусина Е.Б., Кондратьева Е.И., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Амелина Е.Л. и др. *Муковисцидоз (кистозный фиброз): эпидемиология и контроль хронической инфекции: клинические рекомендации (проект).* М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 98 с. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=2897&download=1>.
17. Poole K., Srikumar R. Multidrug Efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: Components, Mechanisms and Clinical Significance. *Curr Top Med Chem.* 2001;1(1):59–71. <https://doi.org/10.2174/1568026013395605>.
18. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L., Verhaegen J., De Boeck K. Comparison of Two Treatment Regimens for Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>.
19. Döring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Consensus Study Group. Treatment of Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis: Current and Future Strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461–479. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.004>.
20. Morton R., Doe S., Banya W., Simmonds N.J. Clinical Benefit of Continuous Nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in Adults with Cystic Fibrosis – A Retrospective Cohort Study. *J Cyst Fibros.* 2017;16(1):S55. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(17\)30340-5](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(17)30340-5).
21. Schrupp J.A., van der Does A.M., Hiemstra P.S. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01433>.
22. Poulimeas D., Grammatikopoulou M.G., Devetzi P., Petrocheilou A., Kaditis A.G., Papamitsou T. et al. Adherence to Dietary Recommendations, Nutrient Intake Adequacy and Diet Quality among Pediatric Cystic Fibrosis Patients: Results from the GreeCF Study. *Nutrients.* 2020;12(10):3126. <https://doi.org/10.3390/nu12103126>.
23. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф., Жекайте Е.К., Никонova В.С. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(2):78–84. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84>.
24. Larjani B., Hossein-Nezhad A., Feizabad E., Maghbooli Z., Adibi H., Ramezani M., Taheri E. Vitamin D Deficiency, Bone Turnover Markers and Causative Factors among Adolescents: A Cross-Sectional Study. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:46. <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0266-2>.
25. Zhekaite E., Kondratyeva E., Voronkova A., Sherman V., Nikonova V., Ershova E., Kostyuk S. The influence of genetic factors and phenotype on the development of vitamin D deficiency in children with Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018;17(3):117–118. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(18\)30502-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(18)30502-2).

References

1. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. *National Consensus "Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy": Draft. 2nd ed.* Moscow: Kompaniya BORGES; 2018. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
2. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
3. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., Jung A., van Rens J., Fox A. et al. *ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2018 Data.* Karup: European Cystic Fibrosis Society; 2020. 149 p. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-Report_2018_v1.4.pdf.
4. Marshall B., Faro A., Elbert A., Fink A., Cho J., Ostrenga J. et al. *Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. 2019 Annual Data Report.* Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2020. 85 p. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
5. Hatziaorou E., Orenti A., Drevinek P., Kashirskaya N., Mei-Zahav M., De Boeck K. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients with Cystic Fibrosis-Data from the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):376–383. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006>.
6. Flume P.A., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z., Tullis D.E., Bresnik M., Derchak P.A. et al. Continuous Alternating Inhaled Antibiotics for Chronic Pseudomonal Infection in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):809–815. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.001>.
7. Behzadi P., Baráth Z., Gajdacs M. It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(1):42. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010042>.
8. Shaginyan I.A., Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu., Siyanova E.A., Burmistrov E.M., Voronkova A.Yu. et al. Epidemiological Significance of Genome Variations in *Pseudomonas aeruginosa* Causing Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimirnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(4):340–351. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmhc.2019.4.340-351>.
9. Middleton P.G., Taylor-Cousar J.L. Development of Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor: Highly Effective CFTR Modulation for the Majority

- of People with Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(6):723–735. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1855980>.
10. Paterson S.L., Barry P.J., Horsley A.R. Tezacaftor and Ivacaftor for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(1):15–30. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1682998>.
 11. Davies J.C., Martin I. New Anti-Pseudomonal Agents for Cystic Fibrosis – Still Needed in the Era of Small Molecule CFTR Modulators? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(12):1327–1336. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1505864>.
 12. Somayaji R., Nichols D.P., Bell S.C. Cystic Fibrosis – Ten Promising Therapeutic Approaches in the Current Era of Care. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(10):1107–1124. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1805733>.
 13. Ciofu O., Tolker-Nielsen T. Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents – How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotics. *Front Microbiol.* 2019;10:913. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00913>.
 14. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G., Messori B., Carnovale V., Cimino G., Cipolli M. Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(3):338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030338>.
 15. Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Romanov A.V. et al. Determination of the Microorganisms Sensitivity to Antimicrobial Drugs: Clinical Guidelines. Version 2018-3. Moscow: MAKMAKH; 206 p. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>.
 16. Shaginyan I.A., Brusina E.B., Kondratyeva E.I., Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Amelina E.L. et al. *Cystic Fibrosis: Epidemiology and Control of Chronic Infection: Clinical Guidelines (Draft)*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 98 p. (In Russ.) Available at: <http://nasci.ru/?id=2897&download=1>.
 17. Poole K., Srikumar R. Multidrug Efflux in *Pseudomonas Aeruginosa*: Components, Mechanisms and Clinical Significance. *Curr Top Med Chem.* 2001;1(1):59–71. <https://doi.org/10.2174/1568026013395605>.
 18. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L., Verhaegen J., De Boeck K. Comparison of Two Treatment Regimens for Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>.
 19. Döring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Consensus Study Group. Treatment of Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis: Current and Future Strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461–479. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.004>.
 20. Morton R., Doe S., Banya W., Simmonds N.J. Clinical Benefit of Continuous Nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in Adults with Cystic Fibrosis – A Retrospective Cohort Study. *J Cyst Fibros.* 2017;16(1):S55. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(17\)30340-5](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(17)30340-5).
 21. Schruppf J.A., van der Does A.M., Hiemstra P.S. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01433>.
 22. Poulimeas D., Grammatikopoulou M.G., Devetzi P., Petrocheilou A., Kaditis A.G., Papamitsou T. et al. Adherence to Dietary Recommendations, Nutrient Intake Adequacy and Diet Quality among Pediatric Cystic Fibrosis Patients: Results from the GreeCF Study. *Nutrients.* 2020;12(10):3126. <https://doi.org/10.3390/nu12103126>.
 23. Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Zakharova I.N., Shubina Yu.F., Zhekaite E.K., Nikonova V.S. Assessment of Vitamin D Supply in Children of Moscow and the Moscow Region. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(2):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84>.
 24. Larijani B., Hossein-Nezhad A., Feizabad E., Maghbooli Z., Adibi H., Ramezani M., Taheri E. Vitamin D Deficiency, Bone Turnover Markers and Causative Factors among Adolescents: A Cross-Sectional Study. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:46. <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0266-2>.
 25. Zhekaite E., Kondratyeva E., Voronkova A., Sherman V., Nikonova V., Ershova E., Kostyuk S. The influence of genetic factors and phenotype on the development of vitamin D deficiency in children with Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018;17(3):117–118. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(18\)30502-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(18)30502-2).

Информация о авторах:

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, стр. 1; заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62 elenafpk@mail.ru

Лoshkova Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; loshkova@rambler.ru

Николаева Евгения Доржиевна, лаборант научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, стр. 1; врач-педиатр, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; eugenia786@gmail.com

Хачиян Магда Мелсиковна, врач – клинический фармаколог, Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, пл. Победы, 1; magda16@mail.ru

Янкина Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; gal.happy@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., 115478, Moscow, Russia; Deputy Director for Research, Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 62, B. Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; elenafpk@mail.ru

Elena V. Loshkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Department of Faculty Pediatrics with a course of childhood diseases, Faculty of General Medicine, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050, Russia; loshkova@rambler.ru

Evgeniya D. Nikolaeva, Laboratory Assistant of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., 115478, Moscow, Russia; pediatrician, Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 62, B. Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; eugenia786@gmail.com

Magda M. Khachiyani, Clinical Pharmacologist, Children's Regional Clinical Hospital; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350063, Russia; magda16@mail.ru
Galina N. Yankina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050, Russia; gal.happy@mail.ru

Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика)

В.В. Салухов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.В. Крюков¹, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, evgeniy.md@mail.ru

М.А. Харитонов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

В.П. Середа^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>, vsereda@sogaz-clinic.ru

А.А. Минаков¹, <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>, minakom@mail.ru

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6, литер А

Резюме

Алгоритмы деэскалации базисной терапии, включая отмену ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также разработка четких критериев назначения тройной терапии в клинической практике остаются предметом многочисленных исследований и дискуссий. Приведенный клинический пример ведения пациента с длительным стажем курения и тяжело протекающей ХОБЛ продемонстрировал неудачный опыт деэскалации терапии с отменой ИГКС из-за опасений по факту перенесенной пневмонии. Назначенная в соответствии с современными рекомендациями двойная бронхолитическая терапия была недостаточно эффективной в отношении профилактики обострений, а стабилизация состояния пациента наблюдалась после назначения фиксированной тройной комбинации лекарств в едином ингаляторе (ВИ/УМЕК/ФФ), который содержит вилантерол (ВИ), умеклидиния бромид (УМЕК) и ИГКС флутиказона фуоат (ФФ). Положительный вклад в обеспечение клинического успеха внесли такие факторы, как строгое выполнение пациентом врачебных предписаний, отказ от курения и выполнение рекомендаций по сохранению физической активности, соблюдение строгого режима самоизоляции в период пандемии, что снизило риски респираторных вирусных инфекций. Дополнительными клиническими предикторами эффективности ИГКС при ХОБЛ явились бронхитический тип, персистенция симптомов и рецидивирование обострений заболевания после отмены препарата, уровень эозинофилии крови. В решении вопроса о назначении или отмене тройной терапии рекомендуется учитывать данные о влиянии ИГКС на улучшение функциональных показателей и клинического течения болезни с уменьшением симптомов, снижением риска обострений, рост выживаемости пациентов и позитивный прогноз в течении ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), диагностика, лечение, двойная бронходилатация, ингаляционные стероиды, тройная терапия

Для цитирования: Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., Середа В.П., Минаков А.А. Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика). *Медицинский совет*. 2021;(16):174–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-174-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice)

Vladimir V. Salukhov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, evgeniy.md@mail.ru

Mikhail A. Kharitonov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Vitaliy P. Sereda^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>, vsereda@sogaz-clinic.ru

Aleksey A. Minakov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>, minakom@mail.ru

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² SOGAZ International Medical Center; letter A, 1/6, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia

Abstract

Algorithms for de-escalation of basic therapy, including the abolition of inhaled corticosteroids (ICS), in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as the development of clear criteria for prescribing triple therapy in clinical practice remain the subject of numerous studies and discussions.

The given case report of managing a patient with a long experience of smoking and severe COPD demonstrated an unsuccessful experience of de-escalation of therapy with the abolition of ICS due to concerns about the fact of pneumonia. The dual bronchodilator therapy prescribed in accordance with modern recommendations was insufficiently effective in preventing exacerbations, and the stabilization of the patient's condition was observed after the appointment of a fixed triple combination of drugs in a single inhaler (VI/UMEC/FF), which contains vilanterol (VI), umeclidinium bromide (UMEC) and ICS fluticasone furoate (FF). An additional contribution to ensuring clinical success was made by such factors as strict compliance with medical prescriptions by the patient, smoking cessation and compliance with recommendations for maintaining physical activity, compliance with a strict self-isolation regime during the pandemic, which reduced the risks of respiratory viral infections.

Additional clinical predictors of the effectiveness of ICS in COPD were the bronchitis type, the persistence of symptoms and the recurrence of exacerbations of the disease after discontinuation of the drug, the level of blood eosinophilia.

When deciding whether to prescribe or cancel triple therapy, it is recommended to take into account the data on the effect of ICS on improving the functional parameters and clinical course of the disease with a decrease in symptoms, on reducing the risk of exacerbations, on increasing patient survival and a positive prognosis during COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diagnosis, treatment, double bronchodilation, inhaled corticosteroids, triple therapy

For citation: Salukhov V.V., Kryukov E.V., Kharitonov M.A., Sereda V.P., Minakov A.A. Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):174–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-174-184>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из самых распространенных нозологий, причем истинное количество пациентов с ХОБЛ значительно выше, чем число зарегистрированных в лечебных учреждениях. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считают, что именно ХОБЛ является одной из ведущих причин инвалидизации взрослого населения и третьей среди всех причин смерти в мире, а к 2030 г. от этого заболевания ежегодно будет погибать около 4,5 млн чел.¹ При этом обострения ХОБЛ являются ключевыми факторами, которые приводят к прогрессированию симптомов болезни, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности. В связи с этим одной из важнейших задач лечения пациентов с ХОБЛ является снижение риска обострений заболевания. Современные отечественные и зарубежные рекомендации предлагают различные стратегии ведения пациентов с риском обострений. У пациентов, получающих лечение по поводу ХОБЛ в зависимости от выраженности симптомов / риска обострений, в случае необходимости эскалации терапии эксперты Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) рекомендуют учитывать ведущий синдром (treatable trait), на который следует направить лечение, – симптомы (прежде всего одышку) или обострения. Если в клинической картине преобладают симптомы, следует максимизировать бронходилатацию, а также рассмотреть возможность использования оптимального устройства доставки ингаляционного препарата. В случае начальной терапии комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов /

длительно действующих β-агонистов (ИГКС/ДДБА) возможны 2 опции: переход на комбинацию длительно действующего β-агониста / длительно действующего антихолинергика (ДДБА/ДДАХ) (при отсутствии эффекта от ИГКС и появлении нежелательных явлений (НЯ)) или тройную комбинацию ИГКС/ДДБА/ДДАХ.

В случаях, когда основным синдромом ХОБЛ являются обострения, согласно рекомендациям GOLD возможны несколько направлений эскалации терапии. Это максимизация бронходилатации (переход на двойной бронходилататор у пациентов, получавших ранее монокомпонентный бронхолитический препарат), а также добавление ИГКС-содержащего компонента к базисной терапии лицам, у которых содержание эозинофилов периферической крови превышает 100 клеток в микролитре (кл/мкл). Кроме того, у некурящих в настоящее время пациентов следует рассмотреть дополнительное назначение азитромицина в иммуномодулирующих дозах, а у лиц с хроническим бронхитом, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) у которых составляет < 50% от должного, – дополнительное применение рофлумапта (фенотип-специфическая терапия)².

Таким образом, согласно рекомендациям GOLD, использование тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ наиболее целесообразно у больных ХОБЛ с обострениями, эозинофилией крови (> 100 кл/мкл), а также при сочетании с бронхиальной астмой (БА) в анамнезе или в настоящее время.

До недавнего времени трехкомпонентная терапия могла осуществляться только с применением нескольких ингаляторов несколько раз в день. Чаще использовалось сочетание фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА и ДДАХ. Реже применялись сочетание фиксированной ком-

¹ World Health Organization. *Updated WHO projections of mortality and causes of death 2016–2060*. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections_method.pdf.

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report)*. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.

бинации бронхолитиков (ДДБА/ДДАХ) и отдельный ингалятор, содержащий ИГКС. Необходимо отметить, что в условиях реальной клинической практики приверженность пациентов к такому варианту лечения, как правило, низкая. Несоблюдение режима терапии может достигать 50–80% [1, 2]. Пациенты с заболеваниями легких обычно менее привержены к выполнению всех рекомендаций врача в сравнении с пациентами с другими хроническими заболеваниями [3]. Более того, в такой ситуации статистически значимо увеличивается риск неправильного выполнения ингаляции [4]. При ХОБЛ это особенно важно, поскольку распространенность данного заболевания значительно увеличивается с возрастом, а старший возраст представляет собой самостоятельный фактор риска ошибок в ингаляционной технике [4, 5]. Недостаточное соблюдение режима приема лекарственных препаратов может негативно отражаться на самочувствии пациентов, ухудшать качество жизни, повышать риск госпитализации и летального исхода [6].

Упрощение схем ингаляционной терапии может повысить вероятность соблюдения плана лечения и эффективность его результатов у пациентов с ХОБЛ [6]. Применение лекарственного препарата, содержащего все три компонента в одном устройстве доставки, способствует повышению приверженности к лечению и уменьшает вероятность критических ошибок в технике ингаляции. Препараты с возможностью однократного использования в течение 1 суток делают лечение более удобным для пациента и дополнительно улучшают его приверженность к терапии [7].

Зарегистрированная в России для ингаляционного применения у пациентов с ХОБЛ фиксированная тройная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ с однократным режимом применения в сутки – это комбинация бронхолитиков длительного действия вилантерола (ВИ) и умеклидиния бромида (УМЕК) с ИГКС флутиказона фураотом (ФФ) в едином ингаляторе (ВИ/УМЕК/ФФ). Эффективность и безопасность применения ВИ/УМЕК/ФФ изучались в рамках пререгистрационных клинических исследований, основными из которых были IMPACT и FULFIL [8, 9]. Исследования подтвердили преимущество длительной поддерживающей терапии ВИ/УМЕК/ФФ перед обоими вариантами двухкомпонентных комбинаций – как ДДБА/ДДАХ, так и ДДБА/ИГКС в отношении частоты среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ, а также динамики показателей функции легких и качества жизни [8, 9]. Частота тяжелых обострений (требующих госпитализации) и летальных исходов по любой причине в группе ВИ/УМЕК/ФФ была значимо ниже, чем в группе ВИ/УМЕК (двухкомпонентного бронходилататора) [8]. Не было выявлено новыхстораживающих данных в отношении безопасности терапии [8, 9].

В клинической практике актуальным является вопрос периодичности пересмотра объема базисной терапии. Преимущества и риски отмены ИГКС в составе базисной терапии оцениваются при ведении пациентов, не имеющих анамнеза БА, в случаях отсутствия анамнеза обострений, а также при развитии нежелательных эффектов от применения ИГКС. Однако если руководство GOLD предоставляет четкие алгоритмы эскалации терапии, учи-

тывая ведущий синдром, на который следует направить лечение (treatable trait), то алгоритмы деэскалации, а также временные рамки периодичности пересмотра объема базисной терапии являются предметом многочисленных дискуссий и нелегкой задачей при ведении пациентов в реальной практике.

Для иллюстрации сложностей и проблем, возникающих в процессе лечения больных ХОБЛ, приводим клиническое наблюдение пациента с тяжелой формой ХОБЛ, которому на протяжении нескольких лет требовалось неоднократно пересматривать объем базисной терапии. В итоге оптимизация лечения была достигнута только после применения фиксированной тройной комбинации ингаляционных препаратов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент П., 66 лет, мужчина европеоидной расы, по образованию – инженер, по роду своей деятельности профессиональных вредностей не имел. Пациент дал свое информированное согласие на публикацию этого клинического наблюдения.

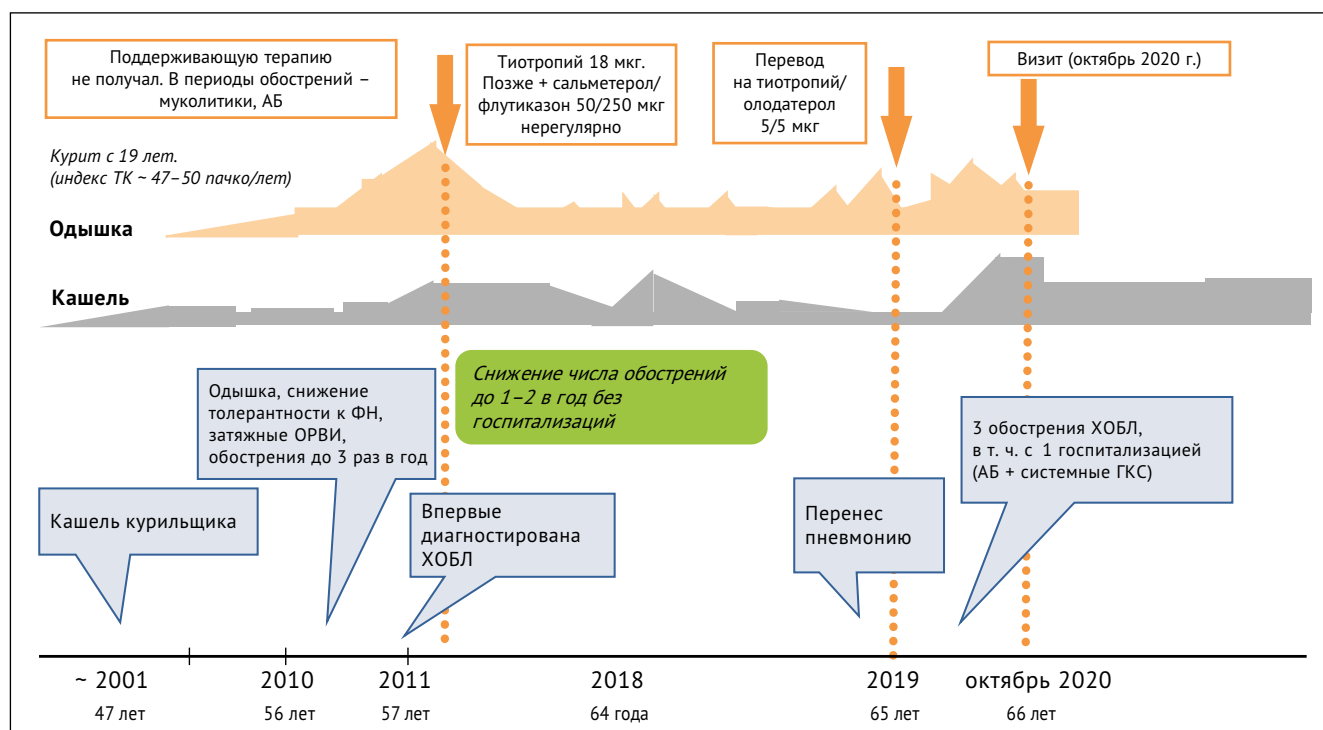
При обращении к врачу предъявлял **жалобы** на постоянную одышку, возникающую при минимальных физических нагрузках (спокойная ходьба, бытовые нагрузки); на постоянный малопродуктивный кашель (иногда приступообразный, надсадный), время от времени с мокротой желтого цвета. В периоды ухудшений (обострений) течения болезни на фоне одышки появлялись жалобы на общую слабость, потливость, недомогание, периодическое повышение температуры (Т) тела до 37,0–37,2 °С в вечернее время, на чувство заложенности в груди, эпизоды свистящего дыхания.

При детализации жалоб установлено, что в периоды стабильного состояния в покое и ночью одышка не беспокоит. В периоды обострений и на момент обращения отмечал пробуждения по ночам от приступов кашля, сопровождавшихся заложенностью за грудиной и свистящим дыханием. Периодически отмечал усиление одышки, появление свистящего дыхания и кашля (закашливается) при вдыхании холодного/морозного воздуха (при выходе на улицу), а также при интенсивных физических нагрузках, гипервентиляции. При контакте с пылью, животными, резкими запахами появление респираторных симптомов не отмечал. Период цветения переносит хорошо.

Схематично **анамнез заболевания** представлен на *рис. 1*. Из анамнеза известно, что пациент курит с 19-летнего возраста. При первичном обращении к врачу индекс табакокурения составлял примерно 47–50 пачко/лет. Кашель курильщика с отделением мокроты преимущественно в утренние часы беспокоил пациента примерно с 47 лет (с 2001 г.). Однако по данному поводу пациент за медицинской помощью не обращался. С возраста 56 лет (приблизительно с 2010 г.) стал отмечать появление одышки, снижение переносимости физических нагрузок, стал ходить медленнее, был вынужден делать передышки при ходьбе.

При активном расспросе также удалось выяснить, что после респираторных инфекций отмечал длительное

● **Рисунок 1.** Анамнез заболевания пациента П.
 ● **Figure 1.** Anamnesis morbi of patient P.



сохранение кашля с вязкой мокротой, усиление одышки, а подобные ухудшения отмечались до 3 раз в течение 2010 г. Нарастание одышки, затяжные респираторные инфекции послужили поводом для первого обращения за медицинской помощью. Со слов пациента, терапевтом был рекомендован ингаляционный прием фенотерола / ипратропия бромида в виде дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) при усилении одышки (по требованию). Препарат приносил временное улучшение. Медицинские документы по первичному обращению не представлены.

В 2011 г. впервые выполнена спирометрия (рис. 2) и выявлены умеренные нарушения бронхиальной проходимости. Постбронходилатационные значения составили: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 80% от должного, форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) – 73%, ОФВ1 – 51%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 56%. По результатам функционального исследования впервые был установлен диагноз ХОБЛ и назначена базисная ингаляционная терапия тиотропия бромидом (ТИО) 18 мкг для ингаляций (инг.) по 1 капс. 1 раз в день утром и в режиме «по требованию» продолжен прием ДАИ – фенотерола / ипратропия бромида. В связи с сохраняющимися симптомами заболевания спустя 3 мес. было рекомендовано дополнить базисную терапию приемом аэрозоля сальметерола / флутиказона пропионата (САЛ/ФП) 50/250 мкг по 1 инг. 2 раза в день. По факту сопутствующей гипертонической болезни стал получать периндоприл в дозе 5 мг 1 раз в день.

На фоне проводимой комбинированной тройной базисной терапии отдельными ингаляторами отметил улучшение в виде уменьшения одышки, кашля и количества мокроты. Продолжал курить, на этом фоне в период

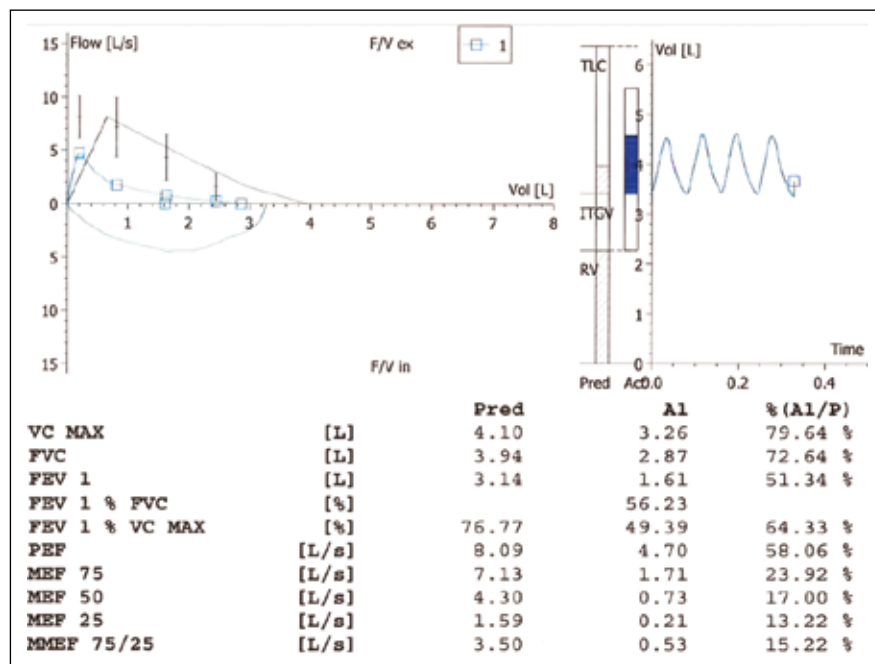
с 2011 по 2018 г. самочувствие оставалось стабильным. Переносил респираторные инфекции до 1–2 раз в год, что сопровождалось усилением кашля и одышки. Курсы антибактериальной терапии при этом проводил не чаще, чем 1 раз в год. При анализе приверженности к терапии было установлено, что достаточно регулярно принимал ТИО, а САЛ/ФП по мере улучшения самочувствия применял нерегулярно, преимущественно в периоды ухудшений.

В декабре 2019 г. перенес пневмонию, проходил лечение в амбулаторном режиме, принимал антибактериальные препараты. После перенесенной пневмонии наметилась отчетливая тенденция к прогрессированию ХОБЛ: длительно сохранялись продуктивный кашель и ограничение переносимости физических нагрузок из-за выраженной одышки. По причине рецидивирующей приступообразной одышки стал чаще применять фенотерол / ипратропия бромид, но уже не в виде ДАИ, а через небулайзер по требованию.

В связи с нестабильным течением заболевания в марте 2020 г. после перенесенной пневмонии пульмонологом была проведена коррекция базисного лечения в виде перевода больного с тройной комбинированной ингаляционной терапии (ТИО 18 мкг/сут по 1 капс. 1 раз в день + САЛ/ФП 50/250 мкг по 1 инг. 2 раза в день + в режиме «по требованию» фенотерол / ипратропия бромид через ДАИ) на ингаляционную двойную бронходилатацию в едином ингаляторе – тиотропия бромид / олодатерол (ТИО/ОЛО) 5/5 мкг 1 раз в сутки утром.

Решение по деэскалации ингаляционной терапии пациента в возрасте 65 лет весной 2020 г. был продиктован фактом перенесенной накануне пневмонии. Это соответствует рекомендациям GOLD 2020–2021: «Рассмотреть

- **Рисунок 2.** Архивная спирометрия 2011 г. Исследование выполнено на фоне предшествующего ингаляционного применения фенотерола / ипратропия бромид
- **Figure 2.** Historical spirometry dated 2011. The test was performed on the top of already administered by inhalation fenoterol/ipratropium bromide



отмену или уменьшение дозы ИГКС, если есть пневмонии, ИГКС назначены не по показаниям либо ответ на ИГКС отсутствует.

В течение 2020 г. на фоне регулярного приема ТИО/ОЛО 5/5 мкг/сут пациент не отметил усиления одышки, однако отмечал значимое ухудшение в виде появления постоянного кашля периодически с гнойной мокротой и в течение данного периода перенес 3 обострения ХОБЛ. Последнее, развившееся на фоне респираторной вирусной инфекции летом 2020 г., протекало наиболее тяжело и потребовало госпитализации в стационар для проведения курса лечения системными стероидами, антибактериальными препаратами, бронхолитиками и муколитиками. Обострения ХОБЛ не сопровождалась развитием повторных пневмоний. На фоне ухудшения течения заболевания пациент не бросил курить, а лишь уменьшил количество выкуриваемых сигарет до 10–12 в сутки.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТА В ХОДЕ КОНТРОЛЬНОГО ОСМОТРА В ОКТЯБРЕ 2020 Г.

При объективном исследовании у пациента не выявлялось цианоза, периферических отеков. Пульс 96 в минуту, в целом ритмичный, отмечались единичные экстрасистолы. Равномерное ослабление сердечных тонов, умеренное приглушение 1 тона на верхушке и у основания мечевидного отростка. АД – 160/90 мм рт. ст.

Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту. SpO₂ – 93–94% на атмосферном воздухе. Перкуторно над легкими выявлялся ясный легочный звук с коробочным оттенком, одинаковый в симметричных участках. При

аускультации – дыхание жесткое, умеренно ослабленное в базальных отделах легких, выдох удлинен, выслушиваются рассеянные сухие разнотональные (преимущественно жужжащие) хрипы по всем легочным полям, усиливающиеся при форсированном выдохе. Форсированный выдох удлинен. Фокус пневмосклеротических хрипов в левой подмышечной области. Остальные данные со стороны внутренних органов в пределах возрастных изменений.

Спирометрия: параметры до/после ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг): ЖЕЛ – 74/72% от должного, ФЖЕЛ – 67/69%, ОФВ1 – 40/47%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 47/52%.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 154 г/л, эритроциты – 5,1 x 10¹², гематокрит – 47%, лейкоциты – 9,6 x 10⁹, палочкоядерные нейтрофилы (п/я) – 5%, эозинофилы – 4% (абс. – 0,384 x 10⁹), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови:

С-реактивный белок (СРБ) – 7 мг/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 7 Ед/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, креатинин – 96 мкмоль/л, К⁺ – 4,6 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 4,2 ммоль/л, IgE общий и D-димер – норма, NT-proBNP – 112 пг/мл (норма – 0–125 пг/мл), тропонин – 0.

Эхокардиография (ЭХО-КГ): аорта утолщена. Дилатация предсердий, больше левого (ЛП 45 x 47 x 62 мм). Гипертрофия левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ). Нарушений локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса (ФВ) – 56%. Кальциноз аортального и митрального кольца без значимого нарушения функции. Митральная регургитация 1-й ст., трикуспидальная регургитация 1-й ст. Легочная гипертензия 1-й ст. (расчетное систолическое давление в легочной артерии – 36 мм рт. ст.). Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа.

УЗИ брахиоцефальных артерий: атеросклеротические бляшки со стенозированием 20–40%.

Посев мокроты: *Klebsiella pneumoniae* в титре 1 x 10⁵ КОЕ/мл с сохраненной чувствительностью к основным антибактериальным препаратам.

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 в 1 мин. Зафиксирована 1 суправентрикулярная экстрасистола. Признаки гипертрофии ЛЖ.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 84 в мин; частые одиночные, полиморфные, политопные, наджелудочковые экстрасистолы, в т. ч. парные, единичные короткие пароксизмы наджелудочковой тахикардии с ЧСС 171–173 уд. в мин до 2–3 сек без значимой желудочковой эктопической активности. Ишемические изменения на ЭКГ не выявлены.

Компьютерная томография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено; центрилобулярная эмфизема, поствоспалительные пневмосклеротические изменения в S_{9-10} левого легкого. На рис. 3 представлены основные снимки результатов компьютерной томографии легких.

По результатам комплексного обследования в октябре 2020 г. был установлен **диагноз:**

■ **ОСНОВНОЙ:** ХОБЛ III степени, преимущественно бронхитический тип, группа D (MRC (Medical Research Council – шкала одышки) 3, высокий риск), тяжелое течение, в фазе затихающего обострения. Центрилобулярная эмфизема обоих легких. Постпневмонический плевропневмофиброз нижней доли (S_{9-10}) левого легкого. **ОСЛОЖНЕНИЯ:** хроническое компенсированное легочное сердце, дыхательная недостаточность 1-й ст.

■ **СОПУТСТВУЮЩИЙ:** гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия 1-й ст. Дислипидемия типа 2а. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма по типу частой политопной суправентрикулярной экстрасистолы. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий). Хроническая сердечная недостаточность I стадии, II функциональный класс.

Основаниями для постановки диагноза были анамнез заболевания (длительный стаж курения, наличие жалоб на продуктивный кашель и одышку), клинические данные, свидетельствующие о выраженности симптомов (одышка по mMRC (Modified MRC – модифицированная шкала одышки) ≥ 2 баллов), результаты комплексного обследования, включая спирометрическое подтверждение тяжелого ограничения скорости воздушного потока (GOLD-3), анамнестические указания, подтверждающие наличие частых обострений заболевания, особенно за последний период на фоне изменения базисной терапии и перевода больного на двойную бронходилатацию (перенес ≥ 2 обострения за прошедший год, в т. ч. 1 обострение, потребовавшее госпитализации).

Резюме по больному после завершения обследования в октябре 2020 г.

■ Установлены длительный стаж курения, появление хронических респираторных симптомов в 45 лет, одышки. Спустя 9 лет, к 56 годам, позднее обращение за медицинской помощью и диагностика заболевания.

■ Отсутствие признаков атопии и специфической гиперреактивности дыхательных путей, при этом присутствие проявлений неспецифической гиперреактивности бронхов в период обострения заболевания.

■ Удовлетворительный ответ на первичную комбинированную тройную

терапию (2011–2018) с точки зрения контроля симптомов и частоты обострений.

■ Развитие в декабре 2019 г. внебольничной пневмонии в нижней доле левого легкого с исходом в очаговый плевропневмофиброз, что, возможно, было связано с приемом ИГКС и обусловило необходимость деэскалации базисной терапии с тройной комбинации до двойной бронхолитической в соответствии с существующими рекомендациями.

■ Констатирована недостаточная эффективность новой схемы проводимой базисной терапии в виде двойной бронходилатации аэрозолем ТИО/ОЛО + фенотерол / ипратропия бромид (по требованию) в профилактике обострений. В 2020 г. пациент перенес 3 обострения (в т. ч. 1 обострение, потребовавшее госпитализации) с кратковременным эффектом курсов системных ГКС и антибактериальных препаратов, наблюдалась персистенция гнойного бронхита.

■ Выявлена тяжелая бронхообструкция (ОФВ1 < 50% от должного).

■ Установлено повышение эозинофилов в периферической крови свыше 300 кл/мкл (абс. – $0,384 \times 10^9$).

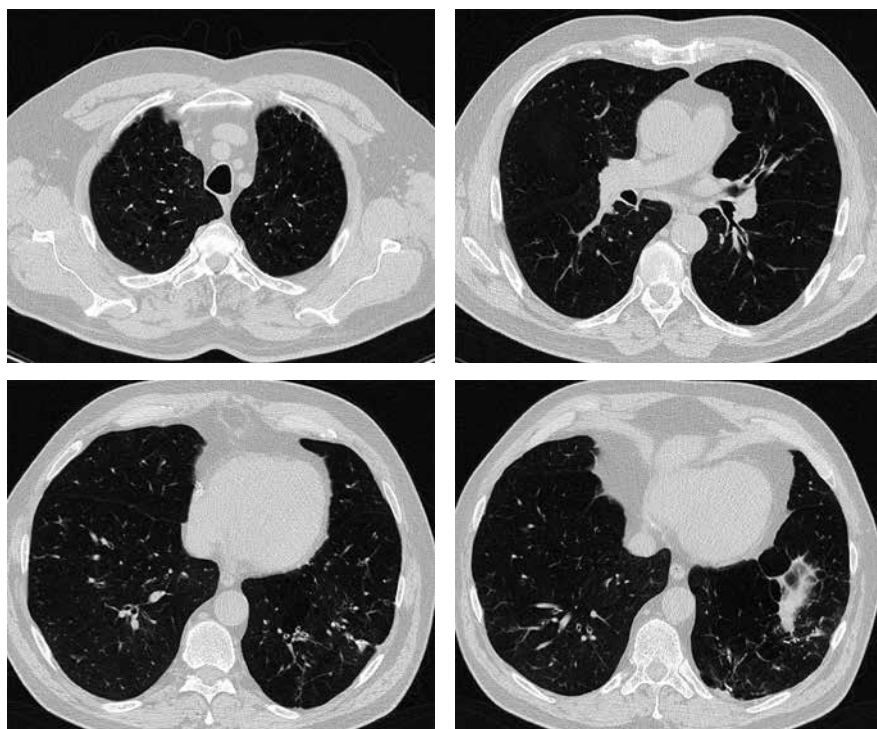
■ Отмечено прогрессирование одышки с ночными пробуждениями, особенно в период обострения заболевания.

■ Выявлены признаки легочной гипертензии и формирования легочного сердца.

Учитывая недостаточную эффективность двойной бронхолитической терапии на период обследования, в октябре 2020 г. был проведен тщательный анализ полученных результатов обследования. Убедительных данных о наличии БА либо иных альтернативных причин персистирующей респираторной симптоматики не получено.

● **Рисунок 3.** Компьютерная томография органов грудной клетки пациента П., октябрь 2020 г.: основные срезы

● **Figure 3.** Chest CT findings of patient P. dated October 2020: primary slices



Для принятия решения об эскалации терапии до тройной была проведена оценка соответствия критериев назначения ИГКС действующим рекомендациям (GOLD 2020) (табл. 1). Согласно представленным данным, у пациента имелись три критерия из четырех для назначения тройной базисной терапии ХОБЛ.

В качестве базисной впервые была назначена тройная терапия в едином ингаляторе препаратом Треледжи Эллипта (ВИ + УМЕК + ФФ) 22/55/92 мкг по 1 вдоху 1 раз в день (утром) и в режиме «по требованию» дополнительные ингаляции фенотерола / ипратропия бромидом через небулайзер или ДАИ. Даны объяснения в отношении техники ингаляции и санации ротоглотки после ингаляций. Дополнительно был прописан курсом N-Ацетилцистеин 600 мг/сут на 3 нед., рекомендованы строгий отказ от курения и регулярная физическая активность.

Также была проведена коррекция терапии сопутствующей патологии в виде замены таблеток периндоприла на телмисартан + гидрохлортиазид 80/12,5 мг/сут, впервые назначен бисопролол 2,5 мг/сут (утром); ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки (ужин), аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки (вечер).

Диагностическая оценка пациента в ходе контрольного осмотра в июле 2021 г.

На визите было установлено, что пациент за прошедший период (9 мес.):

- строго соблюдал режим самоизоляции, отказался от курения около 6 мес. назад;
- назначенную терапию принимал регулярно, старался сохранять физическую активность в соответствии с рекомендациями. Прибавка массы тела после отказа от курения была в пределах 2 кг;
- отметил уменьшение выраженности кашля, существенное уменьшение количества мокроты, практически не отмечал гнойной мокроты;
- перенес одно ухудшение на фоне переохлаждения, что сопровождалось увеличением количества гнойной мокроты, по поводу чего прошел короткий антибактериальный курс амоксициллином/клавуланатом с хорошим эффектом: в течение недели состояние полностью стабилизировалось и не потребовало изменения базисной терапии;

■ переносит физические нагрузки на стабильном уровне (одышка только при ускорении ходьбы), существенно уменьшилась частота эпизодов свистящего дыхания.

■ имеет SpO₂ 93–96% при мониторинговании в течение всего периода.

Данные обследований в ходе контрольного осмотра в июле 2021 г.

При объективном исследовании: пульс 72 в минуту, ритмичный, равномерное ослабление сердечных тонов, умеренное приглушение 1 тона на верхушке и у основания мечевидного отростка. АД – 135/80 мм рт.ст., ЧДД – 17 в мин, SpO₂ – 95%. При аускультации легких дыхание жесткое, умеренно ослабленное в базальных отделах легких, выдох удлинен, в динамике констатировано существенное уменьшение количества сухих разнотональных хрипов.

Спирометрия: параметры до/после ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг): ЖЕЛ – 78/80% от должного, ФЖЕЛ – 77/78%, ОФВ1 – 42/48%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 47/52.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 148 г/л, эритроциты – $5,0 \times 10^{12}$, гематокрит – 46%, лейкоциты – $7,2 \times 10^9$, п/я – 4%, эозинофилы – 3% (абс. – $0,216 \times 10^9$), СОЭ – 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: СРБ – 4 мг/л, АЛТ – 38 Ед/л, глюкоза – 5,6 ммоль/л, креатинин – 82 мкмоль/л, К⁺ – 4,2 ммоль/л, ЛПНП – 2,9 ммоль/л, в остальном без особенностей.

ЭКГ: без отрицательной динамики, в момент выполнения экстрасистолы не зарегистрированы.

Резюме по результатам контрольного осмотра пациента в июле 2021 г. на фоне базисной тройной терапии ХОБЛ в едином ингаляторе

Отмечалась отчетливая положительная клиническая динамика течения ХОБЛ в период с октября 2020 г. по июль 2021 г., несмотря на сохраняющееся тяжелое ограничение воздушного потока (ОФВ1 < 50% от должного), которая была обусловлена рядом факторов:

- полным отказом от курения;
- соблюдением строгого режима самоизоляции из-за пандемии, что предотвратило развитие любой контактной респираторной инфекции;
- своевременной и обоснованной эскалацией базисной терапии с применением новой фиксированной тройной

● **Таблица 1.** GOLD 2020: уточнение роли ИГКС-содержащей терапии. Адаптация применительно к клиническому случаю (визит в октябре 2020 г.)

● **Table 1.** GOLD 2020: clarifying the role of iGCS therapy. Adaptation to the clinical case (visit in October 2020)

Факторы, которые следует учитывать в начале лечения ИГКС в комбинации с одним или двумя бронходилататорами длительного действия (обратите внимание, что сценарий отличается при рассмотрении отмены ИГКС):		
Строго рекомендовано	Рекомендовано	Не рекомендовано
Анамнез госпитализации(й) в связи с обострением ХОБЛ	1 среднетяжелое обострение ХОБЛ в год	Рецидивирующие пневмонии
≥ 2 среднетяжелых обострения ХОБЛ в год	Эозинофилы крови 100–300 кл/мкл	Эозинофилы крови < 100 кл/мкл
Эозинофилы крови > 300 кл/мкл		Анамнез микобактериозов нет
Анамнез или сопутствующая бронхиальная астма нет		

Примечание. Красным цветом выделены критерии, соответствующие клиническому примеру.

комбинации ингаляционных лекарственных средств, содержащей ИГКС, в режиме единого ингалятора;

■ снижением уровня эозинофилии крови ниже 300 кл/мкл (абс. – $0,216 \times 10^9$);

■ высокой комплаентностью и приверженностью к лечению самого больного.

Таким образом, в результате проведенного анализа данной клинической ситуации мы пришли к заключению о нецелесообразности на данном этапе менять базисную терапию. Предшествующий опыт ведения нашего пациента свидетельствовал в пользу сохранения в составе применяемых лекарственных средств ИГКС, так как решение о деэскалации терапии с отменой ингаляционного стероида, принятое в соответствии с существующими федеральными клиническими рекомендациями [10], показало свою неэффективность и ухудшило течение ХОБЛ.

Обоснованием для продолжения приема ингаляционных стероидов у пациента П. в виде комбинированной тройной терапии были следующие факты:

■ в течение 9-месячного периода наблюдений не было пневмоний;

■ отсутствует сопутствующая патология, ассоциированная с риском нежелательных явлений при приеме ИГКС (сахарный диабет, остеопороз, катаракта, язвенная болезнь, туберкулез и пр.);

■ индивидуальный опыт ухудшения течения ХОБЛ, связанного с отменой ИГКС;

■ улучшение течения ХОБЛ на тройной терапии в едином ингаляторе;

■ сохранение умеренного количества эозинофилов крови – 216 кл/мкл;

■ сохраняющиеся тяжелое ограничение воздушного потока (ОФВ1 < 50% от должного) и риск повторных обострений ХОБЛ при деэскалации терапии, что существенно ухудшает прогноз заболевания.

Кроме того, для принятия решения о продолжении применения ингаляционного стероида в составе тройной фиксированной комбинации в едином ингаляторе была проведена оценка соответствия критериев назначения ИГКС действующим международным рекомендациям (табл. 2) (GOLD 2021). Соответствие критериям GOLD 2021 и положительная динамика клинических дан-

ных у пациента послужили вескими основаниями для пролонгации тройной базисной терапии ХОБЛ.

Поэтому на ближайшие полгода было рекомендовано продолжение приема ингаляционного стероида в составе комбинированной тройной терапии в едином ингаляторе, содержащем ВИ + УМЕК + ФФ (соответственно в дозах 22/55/92 мкг чистого вещества) по 1 вдоху 1 раз в день (утром). Традиционно дополнительно в режиме «по требованию» предписывалось применять ингаляции фенотерола / ипратропия бромидом через небулайзер или ДАИ. В остальном коррекция терапии не проводилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеются большое количество данных из рандомизированных клинических исследований (РКИ) (FLAME, DYNAGITO, OPTIMO, WISDOM, SUNSET и др.), большой международной практический опыт по деэскалации ингаляционной терапии у больных ХОБЛ в виде отмены ИГКС, свидетельствующих как о позитивных, так и негативных эффектах в ходе лечения и наблюдения за больными ХОБЛ.

В нашем клиническом примере была продемонстрирована низкая клиническая эффективность перевода больного на двойную бронхолитическую терапию, что находит свое подтверждение в цитируемых ниже результатах таких РКИ, как WISDOM, SUNSET, IMPACT и FULFIL.

Так, исследование WISDOM показало, что, несмотря на сходную частоту умеренных/тяжелых обострений ХОБЛ в сравниваемых группах, после отмены ИГКС у пациентов наблюдалось достоверно более выраженное снижение функциональных показателей (разница в группах по показателю конечного ОФВ1 через 18 нед. составила 38 мл, а через 52 нед. – 43 мл, $p = 0,001$) [11]. Важно подчеркнуть, что в рамках клинического исследования WISDOM отмена ИГКС производилась поэтапно на протяжении 12 нед. При этом зарегистрированное ухудшение спирометрических показателей было отмечено только после полной отмены ИГКС, но не при снижении их дозы.

Авторы объясняют различие показателей легочной функции у пациентов противовоспалительными свойствами ИГКС [11]. В реальной практике чаще происходит одномоментная отмена препарата без постепенного сни-

● **Таблица 2.** GOLD 2021: уточнение роли ИГКС-содержащей терапии. Адаптация применительно к клиническому случаю (визит в июне 2021 г.)

● **Table 2.** GOLD 2021: clarifying the role of of iGCS therapy. Adaptation to the clinical case (visit in June 2021)

Факторы, которые следует учитывать в начале лечения ИГКС в комбинации с одним или двумя бронходилататорами длительного действия (обратите внимание, что сценарий отличается при рассмотрении отмены ИГКС):				
Строго рекомендовано		Рекомендовано		Не рекомендовано
Анамнез госпитализации(й) в связи с обострением ХОБЛ	нет	1 среднетяжелое обострение ХОБЛ в год		Рецидивирующие пневмонии
≥ 2 среднетяжелых обострения ХОБЛ в год	нет	Эозинофилы крови 100–300 кл/мкл		Эозинофилы крови < 100 кл/мкл
Эозинофилы крови > 300 кл/мкл	нет			Анамнез микобактериозов
Анамнез или сопутствующая бронхиальная астма	нет			

Примечание. Красным цветом выделены критерии, соответствующие клиническому примеру.

жения его дозы, что может в большей степени негативно сказаться на функциональном статусе пациентов [12].

Другое исследование, SUNSET, также изучающее результаты отмены ИГКС у больных ХОБЛ, показало, что даже у пациентов с невысоким риском обострений (пациенты имели 0–1 обострение за предшествующие 12 мес.), переключение с тройной терапии на двойной бронходилататор приводит к достоверному ухудшению функциональных показателей уже через 26 нед. [13].

Результаты исследований WISDOM и SUNSET, которые ставили своей целью изучение эффектов деэскалации терапии при ХОБЛ, косвенно подтверждают РКИ, ставившими противоположные цели: изучение влияния дополнительного применения ИГКС-содержащей терапии в составе тройной терапии у пациентов с ХОБЛ и анамнезом обострений на функциональные показатели и динамику заболевания.

Так, в исследованиях IMPACT и FULFIL, помимо влияния на риск обострений, доказано достоверное улучшение функциональных показателей при применении тройной терапии ВИ/УМЕК/ФФ в сравнении с двойным бронходилататором ВИ/УМЕК (+54 мл на 52-й неделе) и с ИГКС/ДДБА будесонидом + формотеролом (БУД/ФОР) (+171 мл на 24-й неделе соответственно) [8, 9].

Помимо вышеназванных РКИ, есть еще ряд других исследований эффектов отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ. Внимания заслуживают результаты метаанализа подобных данных, проведенного L. Calzetta et al. в 2017 г. [14]. Проанализировав результаты лечения 6066 пациентов с ХОБЛ в рамках 10 клинических исследований, авторы пришли к выводу, что отмена ИГКС значимо не увеличивала общую частоту обострений ХОБЛ, однако достоверно повышала риск развития тяжелых обострений. Кроме того, отмена ИГКС значительно ($p < 0,001$) ухудшала как функцию легких (-30 мл ОФВ1), так и качество жизни пациентов. Время до первого обострения было значительно короче у пациентов, прекративших прием ИГКС [14].

Безусловно, результаты исследований у пациентов с ХОБЛ, участвующих в РКИ, не всегда полностью отражают все характеристики больных, получающих первичную медицинскую помощь по поводу ХОБЛ, поэтому для более полного подтверждения результатов РКИ также важны неинтервенционные обсервационные исследования [15].

Так, за последние годы были опубликованы результаты нескольких прагматических исследований реальной практики, оценивающих эффективность отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ. Одно из них проведено в Нидерландах, где изучались последствия перехода на двойную бронходилатацию у 58 пациентов, наблюдавшихся у врачей общей практики и получавших тройную терапию без достаточных на то оснований (по мнению врачей). Это небольшое исследование показало, что даже у пациентов, получающих ИГКС без достаточных оснований, успешность отмены этой терапевтической группы отмечалась лишь у 55% – немногим более чем у половины испытуемых [16].

Другое, более крупное наблюдательное сравнительное исследование оценивало эффективность отмены ИГКС по сравнению с продолжением тройной терапии

у пациентов с ХОБЛ, получающих первичную медицинскую помощь у врачей общей практики Великобритании [15]. Клинические исходы 1046 пациентов, которым был отменен прием ИГКС, были сопоставлены в соотношении 1 : 4 с исходами 4184 пациентов, которые продолжали применение тройной терапии.

В общей сложности отмену ИГКС можно было назвать успешной лишь у 23% обследованных, а остальные пациенты либо перенесли как минимум одно обострение в течение года исследования, либо возобновили прием ИГКС, причем часто это происходило уже в первый месяц после отмены.

Безусловно, вопросы своевременной деэскалации терапии и отмены ИГКС возникают, поскольку известным класс-эффектом применения этой терапевтической группы у пациентов с ХОБЛ является повышение риска пневмонии. Однако надо отметить, что для ИГКС отмечается лишь слабая корреляция с развитием пневмонии, при том что прочие факторы, усугубляющие течение ХОБЛ, – обострения, бронхиальная обструкция, истощение, преклонный возраст и др. – являются более значимыми достоверными факторами риска [17].

При оценке соотношения пользы и риска лечения важно учитывать как ценность предотвращения обострения, так и выраженность и частоту побочных эффектов. Не вызывает сомнений, что обострения ХОБЛ являются гораздо более частыми событиями (около 40%) в жизни пациентов с ХОБЛ, чем пневмонии (2–7%) [12].

Среднетяжелые и тяжелые обострения ускоряют прогрессирование заболевания, повышают риск последующих обострений, способствуют снижению легочной функции и увеличивают вероятность летального исхода [18, 19]. Напротив, при развитии пневмонии у пациентов, получающих ИГКС в клинических исследованиях, увеличения летальности от этого осложнения не отмечалось [8, 12].

Поскольку ИГКС-содержащая терапия снижает частоту обострений при некотором повышении риска пневмонии, особенный интерес представляет определение композитной конечной точки – времени до первого неблагоприятного события, которым может быть как обострение ХОБЛ, так и пневмония. В исследовании IMPACT время до первого среднетяжелого/тяжелого обострения или пневмонии было достоверно дольше у пациентов на тройной терапии в сравнении с двойной бронходилатацией; кроме того, также достоверно различалось время до первого тяжелого события (обострение или пневмония с госпитализацией) [20].

Анализируя эти и другие факты, эксперты Европейского медицинского агентства пришли к заключению, что в целом у пациентов с ХОБЛ, имеющих риск обострений, баланс пользы и риска для ИГКС-содержащих препаратов остается благоприятным для назначения этой группы лекарственных средств³.

Обсуждается, что благоприятное соотношение пользы и риска применения невысоких доз ИГКС подтверждается

³ EMA/PRAC/330021/2016. Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data: inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/European_Commission_final_decision/WC500210491.pdf

различием между преимущественно иммунодепрессивными эффектами высоких доз ИГКС и преимущественно противовоспалительными эффектами их более низких доз [12, 21]. Именно такое противовоспалительное действие низких доз при модуляции влияния гуморального врожденного иммунного ответа может привести к уменьшению бактериальной нагрузки дыхательных путей и снижению риска пневмонии и туберкулеза [22–26].

Принимая во внимание, что невысокие дозы ИГКС осуществляют преимущественно противовоспалительное действие при невысоком риске системных эффектов, их применение может быть лучшей терапевтической опцией, чем полная отмена этого класса препаратов для многих пациентов с ХОБЛ [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенная нами клиническая иллюстрация демонстрирует недостаточную эффективность двойной бронхолитической терапии у пациента с ХОБЛ в отношении профилактики обострений и стабилизацию состояния больного с отчетливой положительной динамикой после назначения фиксированной тройной комбинации ВИ/УМЕК/ФФ в едином ингаляторе.

Помимо коррекции базисной медикаментозной терапии, серьезный вклад в обеспечение клинического успеха внесли и некоторые немедикаментозные меры: строгое выполнение пациентом врачебных предписаний, полный отказ от курения, выполнение рекомендаций по сохранению физической активности, а также соблюдение пациентом строгого режима самоизоляции в период пандемии, что снизило риски возникновения респираторных вирусных инфекций.

Известно, что ингаляционные стероиды при ХОБЛ однозначно показаны в случаях сочетания ХОБЛ с БА и в случаях

повторных, преимущественно неинфекционных, обострений заболевания у пациентов с эозинофилией крови (> 300 кл/мкл) [10]. Приведенный клинический пример демонстрирует эффективность возобновления назначения ИГКС вместе с длительно действующими бронхолитиками в случае указаний на ухудшения течения ХОБЛ (симптомы, снижение ОФВ1, рост числа обострений), появление эозинофилии > 300 кл/мкл крови на фоне отмены ИГКС.

Дополнительным предиктором эффективности также может являться бронхитический тип ХОБЛ. При этом уровень эозинофилии крови > 100 кл/мкл рассматривается как пороговый, определяющий чувствительность к ИГКС, и делает возможным их назначение [10].

Несомненно, ведение пациентов с ХОБЛ нередко представляет собой сложную задачу, где оценка преимуществ и рисков назначения тех или иных вариантов поддерживающей (базисной) терапии должна осуществляться с учетом множества факторов: клинических рекомендаций, данных РКИ, результатов прагматических/обсервационных исследований, а также на основании личного опыта врача, принимая во внимание предпочтения и навыки использования ингаляционных устройств пациентов и доступность тех или иных вариантов терапии.

В решении вопроса о назначении или отмене тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХ при ХОБЛ рекомендуется учитывать данные по влиянию ИГКС-содержащей терапии на улучшение функциональных показателей и клинического течения болезни с уменьшением симптомов, снижение риска обострений, рост выживаемости пациентов и позитивный прогноз в течении ХОБЛ, а также соотнесение этих преимуществ с некоторым повышением риска пневмонии и других нежелательных явлений. 

Поступила / Received 28.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021
Принята в печать / Accepted 25.09.2021

Список литературы / References

- Hummerberger M., Horner A., Labek A., Kaiser B., Frechinger R., Brock C. et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0724-3>.
- George M. Adherence in Asthma and COPD: New Strategies for an Old Problem. *Respir Care.* 2018;63(6):818–831. <https://doi.org/10.4187/respcare.05905>.
- DiMatteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42(3):200–209. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9>.
- Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23(5):323–328. <https://doi.org/10.1089/jamp.2009.0785>.
- Barbara S., Kritikos V., Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique: does age matter? A systematic review. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170055. <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2017>.
- Van Boven J.F., Chavannes N.H., van der Molen T., Rutten-van Mölken M.P., Postma M.J., Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med.* 2014;108(1):103–113. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.044>.
- Toy E.L., Beaulieu N.U., McHale J.M., Welland T.R., Plauschnat C.A., Swensen A., Duh M.S. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med.* 2011;105(3):435–441. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.09.006>.
- Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N., Brooks J., Criner G.J., Day N.C. et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
- Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. *Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации.* М.; 2018. 76 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: clinical recommendations.* Moscow; 2018. 76 p. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf.
- Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R., Kirsten A., Watz H., Tetzlaff K. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285–1294. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407154>.
- Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3539–3547. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175047>.
- Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M., Fogel R., Guerin T. et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):329–339. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0405OC>.
- Calzetta L., Matera M.G., Braido F., Contoli M., Corsico A., Di Marco F. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;45:148–158. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.06.002>.

15. Magnussen H., Lucas S., Lapperre T., Quint J.K., Dandurand R.J., Roche N. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids versus continuation of triple therapy in patients with COPD in real life: observational comparative effectiveness study. *Respir Res.* 2021;22(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01615-0>.
16. Van den Bemt L., van den Nieuwenhof L., Rutjes A., van der Meer V., Stege G., Wensing M. et al. Pragmatic trial on inhaled corticosteroid withdrawal in patients with COPD in general practice. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020;30(1):43. <https://doi.org/10.1038/s41533-020-00198-5>.
17. Williams N.P., Coombs N., Johnson M.J., Josephs L.K., Rigge L.A., Staples K.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:313–322. <https://doi.org/10.2147/COPD.S121389>.
18. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):847–852. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>.
19. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):358–364. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2010017>.
20. Dransfield M.T., Crim C., Criner G.J., Day N.C., Halpin D.M.G., Han M.K. et al. Risk of Exacerbation and Pneumonia with Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in IMPACT. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):788–798. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-096OC>.
21. Yawn B.P., Li Y., Tian H., Zhang J., Arcona S., Kahler K.H. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:295–304. <https://doi.org/10.2147/COPD.S42366>.
22. Sabroe I., Postma D., Heijink I., Dockrell D.H. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax.* 2013;68(12):1085–1087. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203773>.
23. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2009;136(4):1029–1038. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0821>.
24. Singh S., Loke Y.K. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(2):118–122. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328334c085>.
25. Beasley R., Harper J., Bird G., Majiers I., Weatherall M., Pavord I.D. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma. Time for a New Therapeutic Dose Terminology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(12):1471–1477. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1868CI>.
26. Brassard P., Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):675–678. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1099OC>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., Середа В.П.

Написание текста – Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., Середа В.П.

Сбор и обработка материала – Харитонов М.А., Середа В.П.

Редактирование – Салухов В.В., Харитонов М.А., Середа В.П., Минаков А.А.

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Mikhail A. Kharitonov, Vitaliy P. Sereda

Text development – Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Mikhail A. Kharitonov, Vitaliy P. Sereda

Collection and processing of material – Mikhail A. Kharitonov, Vitaliy P. Sereda

Editing – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Vitaliy P. Sereda, Aleksey A. Minakov

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; vasaluk@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 3900-3441; evgeniy.md@mail.ru

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

Середа Виталий Петрович, д.м.н., главный врач, Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6, литер А; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 9907-2511; vsereda@sogaz-clinic.ru

Минаков Алексей Александрович, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 5344-7883; minakom@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vasaluk@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; evgeniy.md@mail.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; micjul11@yandex.ru

Vitaliy P. Sereda, Dr. Sci. (Med.), Head Physician, SOGAZ International Medical Center; letter A, 1/6, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; Senior Lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vsereda@sogaz-clinic.ru

Aleksey A. Minakov, Adjunct of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; minakom@mail.ru

Дупилумаб: основные аспекты применения при Т2-опосредованных заболеваниях

О.М. Курбачева, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>, kurbacheva@gmail.com

М.Е. Дынева✉, <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>, amanturliva.miramgul@mail.ru

Н.И. Ильина, <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>, instimmun@yandex.ru

Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Высокий темп роста заболеваемости бронхиальной астмой (БА), полипозным риносинуситом (ПРС), atopическим дерматитом (АтД), эозинофильным эзофагитом и другими заболеваниями, в основе которых лежит Т2-воспаление, привел к разработке генно-инженерных препаратов, нацеленных на отдельные и специфические компоненты воспаления. Одни из ведущих позиций в патогенезе Т2-опосредованных заболеваний занимают интерлейкины – ИЛ-4 и ИЛ-13, что объясняет перспективность изучения данных цитокинов для создания анти-ИЛ-4/ИЛ-13-моноклональных антител.

Первым зарегистрированным иммунобиологическим препаратом, направленным против α -субъединицы рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4R α), общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, является дупилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело. Дупилумаб блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы I типа (ИЛ-4R α / γ c) и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа (ИЛ-4R α /ИЛ-13R α), т.к. сигнальный путь ИЛ-4/ИЛ-13/STAT6 играет решающую роль при Т2-воспалении. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 секретируются несколькими клетками и, наряду с другими Т2-цитокинами, а также при участии ИЛ-33, ИЛ-25 и TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин) могут стимулировать клетки к их дальнейшей секреции провоспалительных цитокинов, способствуя поддержанию воспалительного процесса.

В настоящее время дупилумаб изучен по меньшей мере у 3 000 пациентов при БА, АтД, ПРС и эозинофильном эзофагите, показав приемлемый профиль безопасности в плацебо-контролируемых исследованиях во всем мире.

В данной статье мы осветили результаты многочисленных клинических исследований и наблюдений, которые доказали эффективность и безопасность применения дупилумаба при БА, АтД, ПРС, пруриго, эозинофильном эзофагите и эозинофильной пневмонии.

Ключевые слова: ИЛ-4, ИЛ-13, atopический дерматит, бронхиальная астма, полипозный риносинусит, пруриго, эозинофильный эзофагит, эозинофильная пневмония, дупилумаб, биологическая терапия

Для цитирования: Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Дупилумаб: основные аспекты применения при Т2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(16):186–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases

Oksana M. Kurbacheva, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>, kurbacheva@gmail.com

Miramgul E. Dyneva✉, <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>, amanturliva.miramgul@mail.ru

Natalia I. Ilina, <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>, instimmun@yandex.ru

National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), atopical dermatitis (AD), eosinophilic esophagitis and other diseases based on T2-inflammation are a widespread in the world. It has led to the development of genetically engineered drugs aimed at individual and specific components of inflammation. One of the leading positions in the pathogenesis of T2-mediated diseases is occupied by interleukin (IL)-4 and IL-13, which explains the prospects of studying these cytokines for the creation of anti-IL-4/IL-13 monoclonal antibodies.

The first immunobiological drug was registered to direct against the α subunit of the IL-4 receptor (IL-4R α), common to both IL-4 and IL-4/IL-13 receptor complexes is dupilumab which is a fully human monoclonal antibody. Dupilumab targets the IL-4 receptor alpha chain (IL-4R α), common to both IL-4R complexes: type 1 (IL-4R α / γ c; IL-4 specific) and type 2 (IL-4R α /IL-13R α 1; IL-4 and IL-13 specific). Because the IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway plays a significant role in T2 inflammation. IL-4 and IL-13 are secreted by several cells and, along with other T2 cytokines, as well as with the participation of IL-33, IL-25 and TSLP can stimulate cells to further secrete pro-inflammatory cytokines, contributing to the maintenance of the inflammatory process.

Currently, dupilumab has been studied in at least 3,000 patients with asthma, AD, CRSwNP and eosinophilic esophagitis. The results of investigation show an acceptable safety profile in placebo-controlled studies worldwide.

In this article, we have highlighted the results of numerous clinical studies and observations that have proven the effectiveness and safety of the use of dupilumab in asthma, AD, CRSwNP, prurigo, eosinophilic esophagitis and eosinophilic pneumonia.

Keywords: IL-4, IL-13, atopic dermatitis, asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, prurigo nodularis, eosinophilic esophagitis, eosinophilic pneumonia, dupilumab, biological therapy

For citation: Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I. Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):186–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Последние три десятилетия были посвящены открытиям и изучению биологических эффектов моноклональных антител, которые в дальнейшем претерпели огромную трансформацию из объектов для научных исследований в одни из самых современных и универсальных методов лечения пациентов с различными патологиями. В настоящее время во всем мире существует около 30 моноклональных антител, использующихся в различных областях медицины. Кроме того, каждый год ведутся исследования по изучению эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов, а также по применению известных ранее генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с целью расширения спектра показаний.

Разработка моноклональных антител произвела революцию в области терапии пациентов с тяжелыми T2-опосредованными заболеваниями: атопический дерматит, бронхиальная астма, полипозный риносинусит и другие заболевания [1]. Необходимо отметить тот факт, что T2-опосредованные заболевания могут быть ассоциированы в одном пациенте, приводя к взаимному утяжелению обоих заболеваний и, соответственно, снижению качества жизни. Безусловно, ГИБП, которые способны воздействовать на основные звенья воспалительного процесса, характерного для огромного количества заболеваний, представляют значительную ценность для научного мира.

Один из эффективных препаратов, доказавших свою безопасность, – Дупилумаб, являющийся полностью человеческим моноклональным антителом и способный ингибировать биологические эффекты как ИЛ-4, так и ИЛ-13. Интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-5 (ИЛ-5) и интерлейкин-13 (ИЛ-13) при T2-воспалении играют одну из ключевых ролей [2], где ИЛ-5 отвечает за дифференцировку, созревание и выживание эозинофилов, а ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в рекрутировании эозинофилов в слизистых оболочках органов мишеней (где они способствуют повреждению эпителия). ИЛ-4 также способствует дифференцировке наивных CD4⁺-Т-клеток в эффекторные Th2-клетки, а ИЛ-13 стимулирует процесс метаплазии, секреции слизи и синтеза оксида азота бокаловидными клетками дыхательных путей. Также эти цитокины стимулируют продукцию IgE [3, 4].

Вследствие того что ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в воспалительном процессе огромного спектра заболеваний, то проводятся клинические исследования, изучающие

потенциальную эффективность дупилумаба при аллергическом контактном дерматите, аллергическом рините, респираторных заболеваниях, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, алопеции, холинергической спонтанной крапивнице, хронической экземе рук, хронической обструктивной болезни легких, пищевой аллергии на арахис и раке предстательной железы. Тем самым это доказывает актуальность дальнейших исследований эффективности и безопасности использования дупилумаба в лечении T2-опосредованных заболеваний.

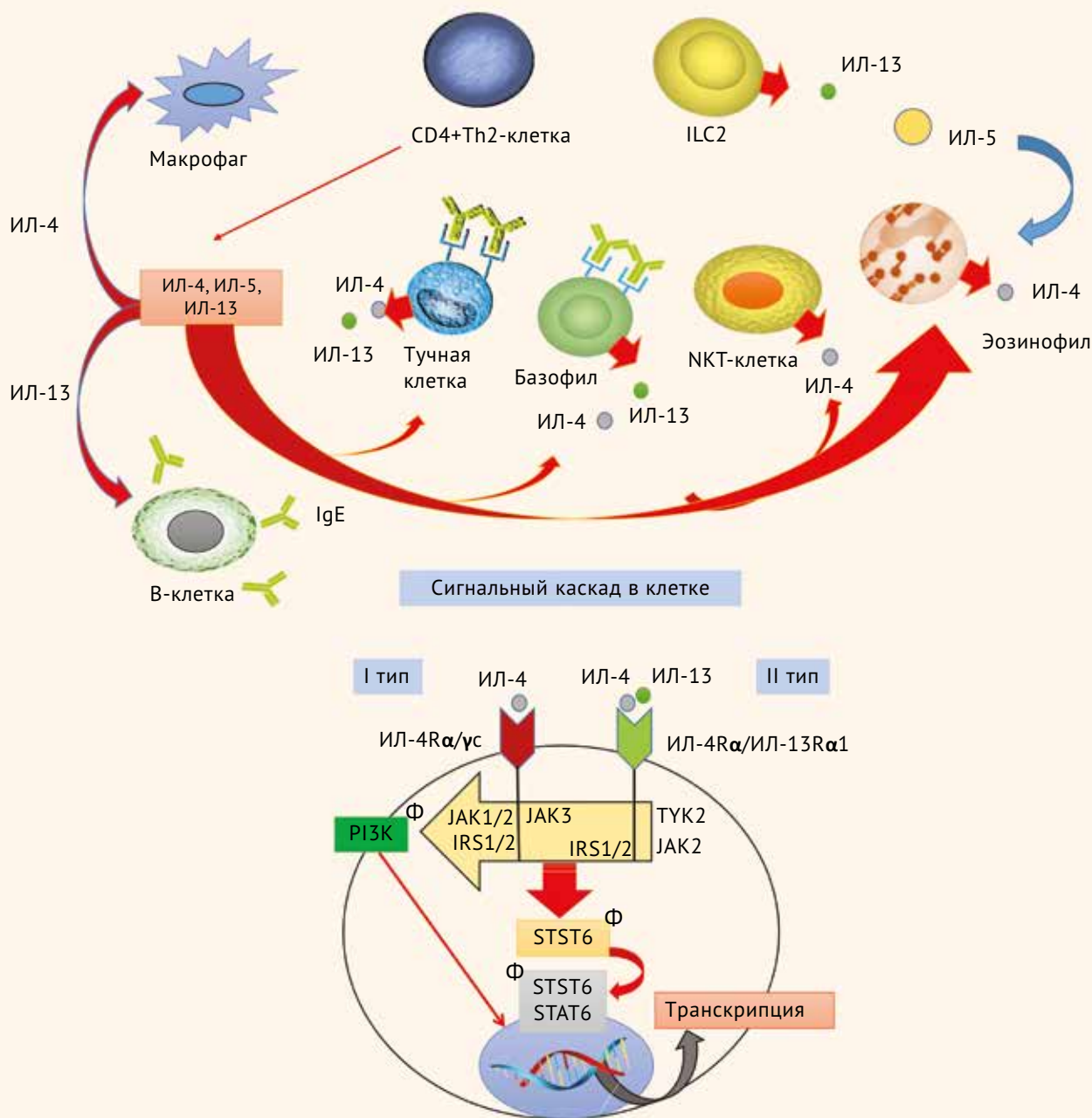
РОЛЬ ИЛ-4 И ИЛ-13 В ПАТОГЕНЕЗЕ T2-ОПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

XXI век ознаменован значительным прогрессом в понимании патогенеза T2-опосредованных заболеваний, что привело к соответствующим результатам – созданию ГИБП. Одними из ведущих участников развития T2-воспаления являются ИЛ-4 и ИЛ-13, что обусловлено активацией ими различных типов клеток (Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы, естественные клетки-киллеры, макрофаги и др.) и индукцией секреции IgE, гистамина, эйкозаноидов, лейкотриенов, хемокинов, цитокинов, эотаксина, TARC (тимусом и активацией регулируемый хемокин – CCL17) [5, 6] (рис. 1).

ИЛ-4 и ИЛ-13 в основном секретируются CD4⁺-Th2-клетками и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2), а также в меньших количествах продуцируются тучными клетками, эозинофилами, базофилами, CD8⁺-Th-клетками и естественными клетками-киллерами (NKT-клетка). Данные цитокины активно участвуют во многих аспектах как воспалительного процесса, так и структурных изменениях при различных заболеваниях. При этом ИЛ-4 и ИЛ-13 управляют переключением класса Ig с антител IgM на IgE на уровне В-лимфоцитов и плазматических клеток [1, 7].

Дупилумаб специфически и с высоким сродством связывается с субъединицей ИЛ-4R α . Сигнализация ИЛ-4 происходит через рецептор I типа, который включает α -субъединицу рецептора ИЛ-4 и общую γ -цепь (ИЛ-4 α / γ с); сигнализация ИЛ-4 и ИЛ-13 также может производиться через рецепторный комплекс II типа, содержащий α -субъединицу рецептора ИЛ-4 и α 1-субъединицу рецептора ИЛ-13 (ИЛ-4 α /ИЛ-13R α 1) [8–10]. Следовательно, дупилумаб ингибирует передачу сигналов через рецепторы как I, так и II типов.

- **Рисунок.** Сигнальные пути рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13
- **Figure.** IL4 and IL-13 receptor signaling pathways



Примечание: ИЛ-4 и ИЛ-13 секретируются несколькими клетками и, наряду с другими Т2-цитокинами, способствуют поддержанию воспалительного процесса. Клетки ILC2 секретируют большое количество ИЛ-13, а также ИЛ-5. ИЛ-4 обладает высоким сродством к ИЛ4Rα, но имеет меньшее сродство к γC и ИЛ-13Rα1. ИЛ-4 может связываться как через рецептор I типа, так и через рецептор II типа. ИЛ-13 исключительно связывается через рецептор II типа. Тем самым поверхностная плотность клеток γC и ИЛ-13Rα1 будет оказывать значительное влияние на то, какая комбинация рецепторов и какой сигнальный путь будут доминировать в клетках.

Note: IL4 and IL-13 are secreted from several cellular sources and along with other key T2 cytokines. This leads to maintain the inflammatory process. ILC2 cells secrete large amount IL-13 as well as IL-5. IL-4 has a very high affinity for IL4-Rα with less affinity for γC and IL-13Rα1. IL-4 can signal through either the type 1 or type 2 receptor. IL-13 signals solely via the type 2 receptor. The cell surface density of γC and IL-13Rα1 thus will have significant influence on which receptor combination and which signalling pathway will dominate in cells.

Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 снижает концентрации многих из этих маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC), а также снижает уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) – маркер воспаления в легких [8].

Во всем мире проводилось множество исследований, изучавших эффективность и безопасность нескольких пре-

паратов, нацеленных на ИЛ-4 (пасколизумаб, питракин-ра) [11, 12] и на ИЛ-13 (лебрикизумаб, тралокинумаб) [13, 14]. Однако данные исследования не достигли конечных точек в связи с наличием большого количества нежелательных явлений и отсутствием должной безопасности.

Таким образом, дупилумаб отличается многофункциональностью в отношении как ИЛ-4, так и ИЛ-13, позволяя говорить о его значительном преимуществе в лечении Т2-опосредованных заболеваний.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Атопический дерматит (АтД) – многофакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [15, 16]. В большинстве случаев пациенты характеризуются средним и тяжелым течением заболевания, многие из которых нуждаются в лечении системными глюкокортикостероидами (ГКС) и иммунодепрессантами [17, 18].

Возможности терапии пациентов с АтД не только ограничены, но и обладают переменной эффективностью и связаны с многочисленными неблагоприятными последствиями при длительном применении. В связи с этим существует огромная потребность в безопасной и эффективной терапии для этой группы пациентов.

Дупилумаб является первым целевым ГИБП, одобренным в Российской Федерации, Европейском союзе, Соединенных Штатах, Японии и других странах для лечения взрослых с тяжелым и неконтролируемым течением АтД [18]. В настоящее время опубликованы результаты исследований, которые доказали высокую клиническую эффективность дупилумаба, проявляющуюся быстрым уменьшением выраженности основных симптомов АтД (зуд, воспаление, гиперемия, высыпания на коже и др.). При анализе данных 1 505 пациентов со средним и тяжелым течением АтД, включенных в 4 рандомизированных контролируемых исследования [19–21], которые получали лечение в течение 52 нед., была показана не только эффективность, но и долгосрочная безопасность препарата.

В исследовании SOLO 1: NCT02277743 и SOLO 2: NCT02277769 взрослые получали дупилумаб 300 мг каждые 2 нед. или монотерапию плацебо [19]; в исследовании CHRONOS: NCT02260986 допускалось использование местных кортикостероидов или топических ингибиторов кальциневрина [20]; в исследовании AD ADOL: NCT03054428 подростки (от ≥12 до <18 лет) получали монотерапию дупилумабом каждые 2 нед. (200 мг для исходного веса <60 кг; 300 мг для исходного веса ≥60 кг) или плацебо [21].

В проведенных исследованиях дупилумаб продемонстрировал улучшение по сравнению с исходным уровнем показателей шкалы PP-NRS (численная рейтинговая шкала зуда) по сравнению с плацебо ко 2-му дню у взрослых и 5-му дню у подростков. Среднее значение наименьших квадратов процентного изменения от исходного уровня в среднем за неделю по шкале PP-NRS в конце лечения дупилумабом было выше по сравнению с плацебо/контролем: SOLO – 47,5% против 20,5%; AD ADOL – 47,9% против 19,0%; CHRONOS – 57,3% против 30,9% ($P < 0.0001$ для всех). Для оценки безопасности препарата регистрировали частоту нежелательных явлений во всех указанных исследованиях, которая в целом статистически значимо не различалась в группах пациентов, получавших препарат, по сравнению с группой плацебо/контроль.

Таким образом, в четырех рандомизированных клинических исследованиях лечение дупилумабом показало

быстрое и устойчивое улучшение течения АтД согласно шкале PP-NRS, начиная с первой дозы; ответы постепенно увеличивались и сохранялись до конца лечения и на протяжении последующего года.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением нижних дыхательных путей с проявлением респираторных симптомов, таких как одышка, свистящие хрипы, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [22–25]. Во всем мире параллельно ведутся различные многоцентровые, плацебо-контролируемые клинические исследования, целью которых является изучение эффективности ГИБП при БА, одним из которых является дупилумаб¹.

Проведены три важных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с рандомизированными периодами лечения продолжительностью 24–52 нед., где оценивалась эффективность добавления подкожного дупилумаба к базисной терапии у взрослых и подростков со среднетяжелой или тяжелой БА [26–28]. Эти исследования III фазы (LIBERTY ASTHMA QUEST [26] и VENTURE [27]) и фазы IIb (DRI12544 [28]) из программы клинического исследования LIBERTY включали пациентов в возрасте ≥12 или ≥18 лет с персистирующей БА в течение ≥12 мес.

QUEST и DRI12544 были в первую очередь предназначены для оценки обострений БА и/или функции легких [26, 28], а VENTURE [27] – для оценки экономии применения пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), поэтому пациенты до участия в исследовании должны были регулярно получать системные ГКС по показаниям в течение последних 6 мес. и высокие дозы ИГКС в течение последних 3 мес. Перед рандомизацией участники исследования в течение 3–10 нед. снижали свою текущую дозу ГКС до минимальных значений, на которых симптомы могли контролироваться. В последующем последовал 24-недельный рандомизированный период лечения, состоящий из трех частей: фаза индукции (0–4 нед.), в течение которой пациенты получали свою оптимальную дозу ГКС; фаза снижения ГКС (4–20 нед.) – доза ГКС снижалась каждые 4 нед. под контролем течения БА; и поддерживающая фаза (20–24 нед.) – доза ГКС, установленная в конце фазы снижения ГКС, оставалась неизменной.

Во всех указанных исследованиях средний показатель ОФВ1 – 52–61%, а среднее количество эозинофилов в периферической крови – 347–360 клеток/мкл. В ходе проведения работы было установлено, что добавление дупилумаба приводило к снижению частоты обострений БА у взрослых и подростков, которые ранее не контролировались средними и высокими дозами ингаляционных ГКС [26, 27] или системными ГКС [28].

¹ Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final_wms.pdf.

Busse и Rabe [26, 27] отметили, что более выраженное снижение частоты обострений наблюдалось у пациентов с $\text{FeNO} \geq 25$ ppb и ≥ 150 эозинофилов/мкл крови (снижение относительного риска обострений на 65–68% в сравнении с плацебо). При этом в подгруппе с более высоким уровнем $\text{FeNO} (\geq 50$ ppb) продемонстрировано более выраженное снижение риска обострений (на 69–70% в сравнении с плацебо) аналогично, как и в подгруппе с более высоким исходным уровнем эозинофилов крови (≥ 300 /мкл), отмечено снижение риска обострений на 66–67% в сравнении с плацебо. При оценке спирометрических данных выявлено, что в популяции пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови ≤ 150 кл/мкл и $\text{FeNO} < 25$ ppb среднее различие ОФВ₁ до бронходилатации на дупилумабе в сравнении с результатом плацебо сложно расценить как клинически значимое (< 100 мл). Кроме того, с ростом активности данных биомаркеров эффективность дупилумаба по влиянию на ОФВ₁ значительно возрастала. Данные исследования VENTURE [28] показали более высокую в сравнении с плацебо вероятность снижения суточной дозы ГКС до уровня менее 5 мг, а также более высокую вероятность полной отмены ГКС.

При применении дупилумаба у 4–13% пациентов наблюдалось повышение уровня эозинофилов в крови (преимущественно транзиторного характера), что, однако, сопровождалось положительным клиническим эффектом в отношении тяжелой БА, и после отмены дупилумаба содержание эозинофилов в периферической крови быстро снизилось [28]. Данный факт может быть объяснен тем, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани путем ингибирования выработки эотаксинов, опосредованной IL-4 и IL-13 (что подтверждается снижением уровня эотаксина-3 в сыворотке крови [26]) и молекул адгезии сосудистых клеток [29, 30]. В инструкции по медицинскому применению препарата указано, что у некоторых взрослых пациентов на фоне лечения отмечалось критическое увеличение уровня эозинофилов до ≥ 5000 кл/мкл, развитие эозинофильной пневмонии и васкулита, соответствующих эозинофильному гранулематозу с полиангиитом (ЭГПА, синдром Черджа – Стросс).

При назначении препарата требуется проводить тщательную верификацию диагноза у каждого конкретного пациента с проявлениями тяжелой БА и гиперэозинофилией крови для корректного назначения ГИБП, чтобы исключить вероятность наличия системной гиперэозинофильной патологии.

ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ

Безопасность и эффективность дупилумаба при БА представляет огромный интерес для применения данного моноклонального антитела при ПРС [31]. Также немало важным является тот факт, что имеются пациенты, у которых БА сочетается с ПРС. В данном случае БА характеризуется клинически более тяжелым и неконтролируемым течением, а ПРС принимает рецидивирующее течение, сопровождаясь частыми оперативными вмешательствами [32, 33].

Исследованиями последних лет показано, что лечение ПРС у пациентов с БА улучшает течение астмы, уменьшает число посещений врача и снижает количество потребляемых медицинских препаратов. Поэтому создание ГИБП, а в данном ключе речь идет о дупилумабе, с одинаковой эффективностью и безопасностью будет работать в отношении как БА, так и ПРС, и именно поэтому представляет большую значимость.

В связи с имеющимися данными о взаимовлиянии БА и ПРС в 2019 г. C. Bachert et al. провели два крупных исследования – LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52 [34], которые являются многонациональными многоцентровыми рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями в параллельных группах, где они оценивали в первую очередь эффективность дупилумаба в качестве дополнительного лечения к стандартной терапии у взрослых пациентов с тяжелой формой ПРС. При этом в 59% случаев в качестве сопутствующей патологии была БА. В исследовании SINUS-52 пациентам случайным образом назначали (1:1:1) дупилумаб в дозе 300 мг каждые 2 нед. в течение 52 нед., затем каждые 2 нед. в течение 24 нед. и каждые 4 нед. в течение оставшихся 28 нед. или плацебо каждые 2 нед. в течение 52 нед. У пациентов согласно данным эндоскопического осмотра значительно уменьшились размеры полипов, что также положительно отразилось на синоназальных симптомах (уменьшилась заложенность носа и ринорея). Почти все пациенты (97%) в SINUS-24 и SINUS-52 до включения в исследование получали системные ГКС, перенесли хирургические вмешательства. Лечение дупилумабом, по сравнению с плацебо, значительно сократило использование системных ГКС и долю пациентов, перенесших полисинуситомию. Применение дупилумаба обеспечивало эффективный и стойкий контроль ПРС, улучшало качество жизни пациентов, о чем свидетельствуют данные анкетирования (опросник SNOT-22), снижал частоту рецидивов, что сводило к минимуму риск побочных эффектов, связанных с использованием системных ГКС и повторных полисинуситомий [34].

После лечения дупилумабом anosmia среди пациентов сократилась с 75 до 24–30%. Важно отметить, что эффективность дупилумаба была показана как в общей популяции, так и в подгруппах с более тяжелым неконтролируемым течением ПРС (БА, лекарственная непереносимость НПВП или многочисленные полисинуситомии в анамнезе) [33, 35]. У пациентов с ПРС в сочетании с БА лечение дупилумабом также значительно улучшало функцию легких и способствовало лучшему контролю БА. Снижение уровня биомаркеров воспаления в сыворотке крови (общий IgE, TARC, эотаксин-3 и периостин) и носовом секрете (эозинофильный катионный белок, эотаксин-3 и общий IgE), наблюдаемое в этих исследованиях, соответствовало механизму действия дупилумаба и данным предыдущих исследований применения дупилумаба при БА [33, 35, 36].

На сегодняшний день дупилумаб является единственным ГИБП, одобренным FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)) для лечения полипозного риносинусита (июнь 2019 г.).

ПРУРИГО (ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Пруриго (печесуха, prurigo) – хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание из группы нейроаллергодерматозов, первичными морфологическими элементами которого являются папуло-везикулы, уртикарные папулы, полушаровидные папулезные и узловатые элементы, сопровождающиеся сильным зудом [37, 38].

Патогенез прурито остается не до конца раскрытым, но последние исследования показали, что Т2-цитокины являются важными медиаторами при данной патологии [39–41]. Используя антитела против преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT) 1, 3 и 6, исследователи смогли обнаружить Т2-сигнатуру у большинства пациентов: положительное окрашивание всего эпидермиса анти-pSTAT 6 (внутриклеточная сигнальная молекула) для таких Т2-цитокinov, как IL-4 и IL-13 [42, 43].

Таргетное воздействие на основные компоненты Т2-воспаления может оказаться эффективной терапевтической стратегией. Кроме того, 50% пациентов с прурито страдают атопическим дерматитом, что также указывает на перспективность применения дупилумаба [41].

C. Romano опубликовал данные клинического случая применения дупилумаба у пациентки с прурито [44]. При этом стоит отметить, что пациентка в качестве сопутствующей патологии имела хроническую сердечную недостаточность, а при обследовании был выявлен высокий уровень общего IgE (2213 UI/ml), но специфических IgE не было зарегистрировано.

После начала терапии была отмечена положительная динамика: процессы регенерации повреждений протекали значительно быстрее, наблюдалось улучшение показателей шкалы PP-NRS (4/10, 2/10 и 0/10 через 1, 2 и 3 мес. от начала терапии) и качества сна (потеря сна 4/10, 0/10, 0/10 через 1, 2 и 3 мес. от начала терапии). DLQI (дерматологический индекс качества жизни) составил 2 при 3-месячной оценке. Через пять месяцев после начала терапии дупилумабом уровень общего IgE в сыворотке крови не изменился, наблюдалось лишь незначительное снижение (2101 ЕД/мл). В ходе последующего наблюдения признаков и/или симптомов обострения прурито, а также ухудшения течения хронической сердечной недостаточности не наблюдалось [44].

Таким образом, данное клиническое наблюдение свидетельствует о существенной роли ИЛ-4 и ИЛ-13 в запуске порочного цикла «зуд – царапина», возникающего в результате структурных нейронных изменений. Стоит подчеркнуть тот факт, что данный клинический случай доказывает безопасность применения дупилумаба у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Основываясь на полученных результатах, необходимо проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований у пациентов с прурито и более длительное наблюдение для подтверждения долгосрочной эффективности и безопасности препарата.

ЕОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЕЗОФАГИТ

Еозинофильный езофагит – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся дисфункцией и еозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода; в основе данного воспалительного процесса лежит Т2-иммунный ответ на пищевые аллергены. Патология проявляется затруднениями проглатывания твердой пищи, загрудинными болями и периодически возникающей рвотой [45].

Еозинофильный езофагит приводит к резкому снижению качества жизни пациентов, в частности, из-за дисфагии и риска воздействия пищи. В слизистой оболочке пищевода наблюдается инфильтрация еозинофилами, Т-клетками, тучными клетками и базофилами, а также воспалительными хемокинами и цитокинами (эотаксин-3, ИЛ-4, интерлейкин-5 и ИЛ-13) [45–47]. Хронический воспалительный процесс способствует ремоделированию, фиброзу и образованию стриктур, приводящие в итоге к дисфагии [48, 49].

Терапия еозинофильного езофагита состоит из элиминационных диет, топических ГКС, ингибиторов протонной помпы в высоких дозах (при фенотипах, чувствительных к ингибиторам протонной помпы) и эндоскопической баллонной дилатации или бужирования пищевода [50, 51]. Однако данные методы лечения могут быть временными и в большинстве случаев имеют переменный успех, частые рецидивы после прекращения терапии, а самое главное – неблагоприятные последствия для качества жизни. Эти потенциальные ограничения подчеркивают необходимость поиска новых методов лечения, нацеленных на ключевые пути патогенеза еозинофильного езофагита [45, 49, 52].

На сегодняшний день закончена II фаза клинического исследования среди взрослых пациентов с еозинофильным езофагитом [53]. Участники исследования получали еженедельные подкожные инъекции дупилумаба (300 мг, n = 23) или плацебо (n = 24) в течение 12 нед. Первичной конечной точкой было изменение, по сравнению с исходным уровнем на 10-й нед. по шкале результатов (PRO), сообщенное пациентом по инструменту Straumann Dysphagia Instrument (SDI). В последующем проводилось гистологическое исследование (пиковое количество внутриэпителиальных еозинофилов в пищеводе и гистологические показатели еозинофильного езофагита) и эндоскопическое обследование [53].

Средний балл SDI PRO у пациентов до начала терапии составлял 6,4. В группе дупилумаба показатели SDI PRO были снижены в среднем на 3,0 на 10-й нед. по сравнению с плацебо (P = 0,0304). На 12-й нед. дупилумаб способствовал снижению количества еозинофилов в слизистой оболочке пищевода, показателя тяжести течения по системе оценки гистологии при еозинофильном езофагите (Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System) на 68,3% (P = 0,0001 по сравнению с плацебо) и эндоскопического контрольного балла на 1,6 (P = 0,0006 по сравнению с плацебо). Дупилумаб увеличил растяжимость пищевода на 18% по сравнению с плацебо (P = 0,0001).

Таким образом, у пациентов с эозинофильным эзофагитом дупилумаб существенно уменьшал дисфагию, эозинофильную инфильтрацию, маркеры Т2-воспаления и аномальные эндоскопические особенности по сравнению с плацебо.

ЕОЗИНОФИЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Еозинофильная пневмония (эозинофильный «летучий» инфильтрат легкого, пневмония Лёффлера, Синдром Лера – Киндберга) – это идиопатическое заболевание, в основе которого лежит алерго-воспалительное поражение легочной ткани, сопровождающееся образованием неустойчивых мигрирующих инфильтратов эозинофильной природы и развитием гиперэозинофилии [54, 55].

В литературе описаны клинические наблюдения пациентов с хронической эозинофильной пневмонией на фоне терапии омализумабом и меполизумабом, но о лечении дупилумабом данной когорты пациентов отсутствует информация. Ch. Fowler представил первый клинический случай наблюдения за 11-летней пациенткой, страдающей хронической эозинофильной пневмонией на фоне терапии дупилумабом [56]. Пациентке было проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование: на компьютерной томографии была выявлена двусторонняя лимфаденопатия и многолобарная консолидация, в клиническом анализе крови – высокая эозинофилия (10%), при бронхоскопии – множественные слепки бронхов, которые на 93% были эозинофильными. Пациентка проходила многочисленные курсы антибиотиков, системных ГКС, иммунодепрессантов, при отмене которых наблюдалось резкое ухудшение состояния пациентки, но со временем развилась рефрактерность к проводимой терапии. При этом отмечалось дальнейшее ухудшение течения заболевания, поэтому было решено добавить к терапии циклоспорином дупилумаб (300 мг п/к каждые 2 нед.). Положительный эффект от дупилумаба был отмечен уже через 2 нед. от начала терапии: значительные клинические и рентгенологические признаки улучшения, вследствие чего циклоспорин был отменен без рецидива симптомов.

Таким образом, дупилумаб оказал существенное улучшение течения хронической эозинофильной пневмонии, тем самым подтверждая его эффективность и безопасность при заболеваниях с тяжелым и неконтролируемым течением, характеризующихся выраженными структурными изменениями в нижних дыхательных путях.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Д., 34 года, обратилась с жалобами на одышку в покое и при физической нагрузке, периодические приступы затрудненного дыхания, кашель с трудноотделяемой светлой мокротой, ночные пробуждения из-за кашля, заложенность носа, отсутствие обоняния в течение последних 8 лет.

Анамнез заболевания. Страдает БА с 11 лет, не курит. При алергологическом обследовании sensibilizации

не выявлено. В качестве базисной ингаляционной терапии назначен флутиказона пропионат/салметерол (125/25 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки). С 23 лет беспокоит заложенность носа, выделения из носа, выставлен диагноз «полипозный риносинусит», в качестве базисной терапии назначен мометазона фураат (50 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки).

С 26 лет после приема ибупрофена, сопровождавшегося приступом удушья и уртикарными высыпаниями на коже, стала беспокоить одышка при физической нагрузке и в покое, появились приступы затрудненного дыхания. В последующем пациентка отметила отсутствие обоняния и выраженную заложенность носа. В связи с неконтролируемым течением БА был назначен монте-лукаст (10 мг по 1 табл. 1 раз в сутки), тиотропия бромид (2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в сутки) и проведена коррекция ранее подобранной базисной терапии – флутиказона пропионат/салметерол (500/50 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки). На момент обследования на фоне приема вышеуказанных препаратов жалобы сохранялись.

Количество хирургических вмешательств (эндовидеоскопическая полипотомия носа – FESS) за весь период болезни составило 7. Показатель при оценке контроля БА по ACQ (Asthma Control Questionnaire – опросник по контролю БА) – 3,4 балла, при оценке контроля SNOT-22 (Sino-nasal outcome nest – 22 questions – опросник контроля исхода болезней носа и околоносовых пазух) – 87 баллов. Согласно опроснику качества жизни при БА AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), у пациентки отмечались низкие значения качества жизни (шкалы: симптомы – 1,97 балла, эмоции – 2,2 балла, активность – 2,7 балла, окружающая среда – 3,1 балла).

Данные объективного осмотра. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. Носовое дыхание отсутствует. При аускультации дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные сухие разнотональные хрипы по всем полям аускультации. Частота дыхания (ЧД) 19 в 1 мин. SpO₂ = 96%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 77 в 1 мин. Артериальное давление (АД) 135/87 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Лабораторно-инструментальные данные. При обследовании в анализе крови уровень эозинофилов – 1390 кл/мкл. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: легочные поля без свежих патологических теней. Легочный рисунок усилен в прикорневых зонах. Корни тяжисты. Диафрагма и синусы дифференцируются. Аорта и сердце – без особенностей. При проведении спирометрии была выявлена выраженная бронхиальная обструкция (табл.).

Аллергологическое обследование. При проведении кожных скарификационных проб sensibilizации не выявлено.

Данные гистологического исследования подтвердили эозинофильный тип ПРС. Также отмечалась выраженная клеточная инфильтрация, соответствующая 3-й степени (более 400 клеток в 10 полях зрения).

- **Таблица.** Динамика клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования
 ● **Table.** Dynamics of clinical, laboratory and instrumental examination methods

Показатели	До лечения	Через 3 мес. после лечения	Через 6 мес. после лечения	Через 12 мес. после лечения
ОФВ1	1,44 л (49,2%)	1,81 л (57%)	2,74 л (88%)	2,95 л (94%)
ACQ-7, баллы	3,4	2,5	0	0
SNOT-22, баллы	87	54	15	0
Эозинофилы	1390 кл/мкл	1370 кл/мкл	860 кл/мкл	1220 кл/мкл

Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая форма, тяжелого течения, частично контролируемая. ДН 0 степени. Хронический полипозный риносинусит. Лекарственная непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приема высоких доз ИГКС/ДДБА, ДДХП, АЛП, а также наличие рецидивирующего ПРС послужило основанием для подключения таргетной терапии: Дупилумаб в дозе 300 мг п/к каждые 2 нед.

Результаты терапии дупилумабом: через 1 нед. от начала лечения пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: заложенность носа не беспокоила, кашель и одышка уменьшились, при этом через 1,5 нед. было отмечено появление обоняния. При мониторинге состояния пациентки через 3, 6 и 12 мес. от начала терапии отмечалось улучшение показателей спирометрии (табл.), контроля симптомов БА, дальнейшее уменьшение одышки, приступов затрудненного дыхания, увеличение толерантности к физической нагрузке. Количество эозинофилов в периферической крови снизилось через 6 мес. от начала терапии, но в дальнейшем данный показатель увеличился. Однако стоит отметить, что уровень эозинофилов в периферической крови не превышал 1500 кл/мкл, а при сравнении показателей за 12 мес. от начала терапии статистически значимых изменений не установлено (табл.).

Таким образом, количество эозинофилов в периферической крови на фоне лечения дупилумабом имеет тенденцию к увеличению, но данный показатель был стабилен на протяжении всего периода наблюдения. Необходимо помнить, что диагностика каждого пациента для исключения системной гиперэозинофильной патологии является важной и необходимой частью обследования.

За 12 мес. лечения дупилумабом обострений БА не было. Через 6 мес. была пересмотрена базисная терапия: снижена доза ИГКС/ДДБА (флутиказона пропионат/

салметрол 500/50 мкг в сутки) с сохранением приема монтелукаста и тиотропия бромидом).

При осмотре оториноларингологом было отмечено уменьшение полипозных разрастаний (полисинусотомия не проводилась). Также пациентка отметила уменьшение потребности в топических ГКС, а также появление обоняния (через 1,5 нед. от начала лечения). Пациентке была продолжена терапия Дупилумабом в прежней дозе.

В ходе клинического наблюдения в течение 12 мес. не был зафиксирован рост полипозных вегетаций и, соответственно, оперативные вмешательства не проводились.

Безусловно, дупилумаб является одним из самых перспективных биологических препаратов в отношении Т2-воспаления, где в качестве доминирующих цитокинов выступают ИЛ-4 и ИЛ-13. Подключение иммунобиологического препарата дупилумаба позволило достичь полного контроля БА и ПРС, не увеличивая объем проводимой терапии. При этом на фоне данного лечения не было оперативных вмешательств, что существенным образом улучшило качество жизни пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дупилумаб – это новый уровень в лечении Т2-опосредованных заболеваний, который продемонстрировал не только свою эффективность, но и долгосрочную безопасность препарата с минимальными побочными эффектами. Дупилумаб крайне необходим для лечения атопического дерматита, пруриго, эозинофильного эзофагита, эозинофильной пневмонии, бронхиальной астмы, полипозного риносинусита и других Т2-опосредованных заболеваний, поскольку он позволяет избежать развития серьезных неблагоприятных эффектов системных ГКС и иммунодепрессантов.



Поступила / Received 11.08.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 27.08.2021
 Принята в печать / Accepted 05.09.2021

Список литературы

- Ильина Н.И., Курбачева О.М. Моноклональные антитела в системе противоастматического лечения. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(3):5–15. <https://doi.org/10.36691/RJA145>.
- Corren J. New targeted therapies for uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1394–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.022>.
- Diamont Z., Dahlen S.-E. Type 2 inflammation and the evolving profile of uncontrolled persistent asthma. *Eur Med J*. 2018;3(4):24–33. Режим доступа: <https://www.emjreviews.com/respiratory/symposium/type-2-inflammation-and-the-evolving-profile-of-uncontrolled-persistent-asthma/>.
- Dyneva M., Kurbacheva O., Shilovskiy I., Kovchina V., Savlevich E., Gaysina A. et al. Analysis of the expression of th-1, th-2, th-17 cytokines in patients with allergic and non-allergic bronchial asthma associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*. 2019;74(S106):PD0361. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39236801>.

5. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(5):415–420. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0373-9>.
6. Murdoch J.R., Lloyd C.M. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res.* 2010;690(1–2):24–39. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005>.
7. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>.
8. Vatrella A., Fabbazi I., Calabrese C., Maselli R., Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy.* 2014;7:123–130. <https://doi.org/10.2147/JAA.S52387>.
9. Slager R.E., Otulana B.A., Hawkins G.A., Yen Y.P., Peters S.P., Wenzel S.E. et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):516–522. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.030>.
10. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., Schofield B., Neben T.Y., Karp C.L., Donaldson D.D. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science.* 1998;282(5397):2258–2261. <https://doi.org/10.1126/science.282.5397.2258>.
11. Hart T.K., Blackburn M.N., Brigham-Burke M., Dede K., Al-Mahdi N., Zia-Amirhosseini P., Cook R.M. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol.* 2002;130(1):93–100. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01973.x>.
12. Wenzel S., Wilbraham D., Fuller R., Getz E.B., Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two Ohase 2a studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1422–1431. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61600-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61600-6).
13. Hanania N.A., Korenblat P., Chapman K.R., Bateman E.D., Kopecky P., Paggiaro P. et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2016;4(10):781–796. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30265-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30265-X).
14. Panettieri R.A.Jr., Sjobring U., Peterffy A., Wessman P., Bowen K., Piper E. et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):511–525. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30184-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30184-X).
15. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
16. Sidbury R., Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):648–652. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.008>.
17. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):729–747. <https://doi.org/10.1111/jdv.13599>.
18. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(1 Suppl.):34–40. <https://doi.org/10.1159/000370226>.
19. Diamant T., Simpson E.L., Deleuran M., Kataoka Y., Chen Z., Gadkari A. et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci.* 2019;94(2):266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.02.002>.
20. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., Cather J.C., Weisman J., Pariser D. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1).
21. Paller A.S., Bansal A., Simpson E.L., Boguniewicz M., Blauvelt A., Siegfried E.C. et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):119–131. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00478-y>.
22. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И., Никольский А.А. и др. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология.* 2021;31(1):7–19. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19>.
23. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). *Бюллетень Сибирской Медицины.* 2009;8(4):92–97. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12966144>.
24. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология.* 2017;(4):3–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32734820>.
25. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология.* 2014;(2):2–11. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23102918>.
26. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F., Papi A., Wenzel S.E., Ford L.B. et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737–748. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0702-4>.
27. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>.
28. Wenzel S., Castro M., Corren J., Maspero J., Wang L., Zhang B. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5).
29. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J., Tsutsumi S., Kohro T., Wada Y. et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol Cell Biol.* 2011;31(11):2196–2209. <https://doi.org/10.1128/MCB.01430-10>.
30. Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J Leukoc Biol.* 2008;83(1):1–12. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607344>.
31. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. *Drugs.* 2017;77(10):1115–1121. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0768-3>.
32. Dyneva M., Kurbacheva O., Shilovskiy I., Savlevich E., Sokolova A., Kovchina V. et al. Characteristic of systemic and local inflammation in nasal polyps comorbid with asthma. *Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress, 06–08 June 2020.* 2020;75(S109):1034. <https://doi.org/10.1111/all.14508>.
33. Павлова К.С., Дынева М.Е., Курбачева О.М. НПВП-индуцированные респираторные заболевания: эпидемиология, патогенез, клиническая картина и тактика ведения пациентов. *Российский аллергологический журнал.* 2020;17(3):15–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44167254>.
34. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., Hellingens 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1).
35. Morjaria J.B., Proiti M., Polosa R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(1):58–63. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283423245>.
36. Parulekar A.D., Diamantb Z., Hanania N.A. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: What have we learned so far? *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(1):3–11. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000343>.
37. Zeidler C., Yosipovitch G., Ständer S. Prurigo nodularis and its management. *Dermatol Clin.* 2018;36(3):189–197. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.02.003>.
38. Schuhknecht B., Marziniak M., Wissel A., Phan N.Q., Pappai D., Dangelmaier J. et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):85–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10306.x>.
39. Ständer S., Kwon P., Hirman J., Perlman A.J., Weissshaar E., Metz M. et al. Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *J Amer Acad Dermatol.* 2019;80(5):1395–402. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.052>.
40. Qureshi A.A., Abate L.E., Yosipovitch G., Friedman A.J. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(3):756–764. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.020>.
41. Cevikbas F., Wang X., Akiyama T., Kempkes C., Savinko T., Antal A. et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):448–460. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.048>.
42. Fukushi S., Yamasaki K., Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. *Br J Dermatol.* 2011;165(5):990–996. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10498.x>.
43. Goenka S., Kaplan M.H. Transcriptional regulation by STAT6. *Immunol Res.* 2011;50(1):87–96. <https://doi.org/10.1007/s12026-011-8205-2>.
44. Romano C. Safety and Effectiveness of Dupilumab in Prurigo Nodularis. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2021;31(2):162–163. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0550>.
45. O'Shea K.M., Aceves S.S., Dellon E.S., Spergel J.M., Furuta G.T., Rothenberg M.E. et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):333–345. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.065>.
46. Rothenberg M.E. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1143–1157. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.002>.
47. Hirano I., Aceves S.S. Clinical implications and pathogenesis of esophageal remodeling in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):297–316. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.02.015>.
48. Schoepfer A.U., Safroneeva E., Bussmann C., Kuchen T., Portmann S., Simon H.U. et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1230–1236.e1–2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015>.

49. Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319–322.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.067>.
50. Nicodème F., Hirano I., Chen J., Robinson K., Lin Z., Xiao Y. et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1101–1107.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.020>.
51. Arias Á., Pérez-Martínez I., Tenías J.M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3–15. <https://doi.org/10.1111/apt.13441>.
52. Rothenberg M.E., Wen T., Greenberg A., Alpan O., Enav B., Hirano I. et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):500–507. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.049>.
53. Hirano I., Dellon E.S., Hamilton J.D., Collins M.H., Peterson K., Chehade M. et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults with Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111–122.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.042>.
54. Jederalin P.J., Sicilian L., Gaensler E.A. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(3):154–162. <https://doi.org/10.1097/00005792-198805000-00002>.
55. Marchand E., Reynaud-Gaubert M., Lauque D., Durieu J., Tonnel A.B., Cordier J.F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The groupe d'études et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires (germ"op"). *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(5):299–312. <https://doi.org/10.1097/00005792-199809000-00001>.
56. Fowler C., Hoover W. Dupilumab for chronic eosinophilic pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(12):3229–3230. <https://doi.org/10.1002/ppul.25096>.

References

1. Ilina N.I., Kurbacheva O.M. Monoclonal antibodies in the treatment of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2018;15(3):5–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA145>.
2. Corren J. New targeted therapies for uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1394–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.022>.
3. Diamont Z., Dahlen S.-E. Type 2 inflammation and the evolving profile of uncontrolled persistent asthma. *Eur Med J*. 2018;3(4):24–33. Available at: <https://www.emjreviews.com/respiratory/symposium/type-2-inflammation-and-the-evolving-profile-of-uncontrolled-persistent-asthma/>.
4. Dyneva M., Kurbacheva O., Shilovskiy I., Kovchina V., Savlevich E., Gaysina A. et al. Analysis of the expression of th-1, th-2, th-17 cytokines in patients with allergic and non-allergic bronchial asthma associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*. 2019;74(S106):PD0361. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39236801>.
5. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(5):415–420. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0373-9>.
6. Murdoch J.R., Lloyd C.M. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res*. 2010;690(1–2):24–39. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005>.
7. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>.
8. Vatrella A., Fabozzi I., Calabrese C., Maselli R., Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014;7:123–130. <https://doi.org/10.2147/JAA.S52387>.
9. Slager R.E., Otulana B.A., Hawkins G.A., Yen Y.P., Peters S.P., Wenzel S.E. et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):516–522. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.030>.
10. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., Schofield B., Neben T.Y., Karp C.L., Donaldson D.D. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 1998;282(5397):2258–2261. <https://doi.org/10.1126/science.282.5397.2258>.
11. Hart T.K., Blackburn M.N., Brigham-Burke M., Dede K., Al-Mahdi N., Zia-Amirhosseini P., Cook R.M. Preclinical efficacy and safety of pascalizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol*. 2002;130(1):93–100. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01973.x>.
12. Wenzel S., Wilbraham D., Fuller R., Getz E.B., Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two Phase 2a studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1422–1431. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61600-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61600-6).
13. Hanania N.A., Korenblat P., Chapman K.R., Bateman E.D., Kopecky P., Paggiaro P. et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2016;4(10):781–796. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30265-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30265-X).
14. Panettieri R.A.Jr., Sjöbring U., Peterffy A., Wessman P., Bowen K., Piper E. et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):511–525. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30184-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30184-X).
15. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
16. Sidbury R., Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):648–652. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.008>.
17. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B. et al. EADV/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729–747. <https://doi.org/10.1111/jdv.13599>.
18. Lifshitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(1 Suppl):34–40. <https://doi.org/10.1159/000370226>.
19. Diamant T., Simpson E.L., Deleuran M., Kataoka Y., Chen Z., Gadkari A. et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci*. 2019;94(2):266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.02.002>.
20. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., Cather J.C., Weisman J., Pariser D. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1).
21. Paller A.S., Bansal A., Simpson E.L., Boguniewicz M., Blauvelt A., Siegfried E.C. et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):119–131. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00478-y>.
22. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P., Savlevich E.L., Kovchina V.I., Nikol'skiy A.A. et al. Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2021;31(1):7–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19>.
23. Kamaltynova E.M., Deev I.A., Belonogova E.G. Comparative epidemiological characteristics of bronchial asthma according to the program "International Study of Asthma and Allergy in children" (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2009;8(4):92–97. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12966144>.
24. Nenaseva N.M. The role of biomarkers in diagnosis and treatment of asthma. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2017;4(3):3–9. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32734820>.
25. Nenaseva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of therapy. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2014;2(2):2–11. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23102918>.
26. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F., Papi A., Wenzel S.E., Ford L.B. et al. Dupilumab efficacy and safety in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>.
27. Wenzel S., Castro M., Corren J., Maspero J., Wang L., Zhang B. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5).
28. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J., Tsutsumi S., Kohro T., Wada Y. et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol Cell Biol*. 2011;31(11):2196–2209. <https://doi.org/10.1128/MCB.01430-10>.
29. Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J Leukoc Biol*. 2008;83(1):1–12. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607344>.
30. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(10):1115–1121. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0768-3>.
31. Dyneva M., Kurbacheva O., Shilovskiy I., Savlevich E., Sokolova A., Kovchina V. et al. Characteristic of systemic and local inflammation in nasal polyps comorbid with asthma. *Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress, 06–08 June 2020*. 2020;75(S109):1034. <https://doi.org/10.1111/all.14508>.

33. Pavlova K.S., Dyneva M.E., Kurbacheva O.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) – exacerbated respiratory disease: epidemiology, pathogenesis, clinical findings and management. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):15–33. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44167254>.
34. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1).
35. Morjaria J.B., Proiti M., Polosa R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(1):58–63. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283423245>.
36. Parulekar A.D., Diamantb Z., Hanania N.A. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: What have we learned so far? *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):3–11. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000343>.
37. Zeidler C., Yosipovitch G., Ständer S. Prurigo nodularis and its management. *Dermatol Clin*. 2018;36(3):189–197. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.02.003>.
38. Schuhknecht B., Marziniak M., Wissel A., Phan N.Q., Pappai D., Dangelmaier J. et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):85–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10306.x>.
39. Ständer S., Kwon P., Hirman J., Perlman A.J., Weisshaar E., Metz M. et al. Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *J Amer Acad Dermatol*. 2019;80(5):1395–402. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.052>.
40. Qureshi A.A., Abate L.E., Yosipovitch G., Friedman A.J. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(3):756–764. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.020>.
41. Cevikbas F., Wang X., Akiyama T., Kempkes C., Savinko T., Antal A. et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):448–460. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.048>.
42. Fukushi S., Yamasaki K., Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):990–996. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10498.x>.
43. Goenka S., Kaplan M.H. Transcriptional regulation by STAT6. *Immunol Res*. 2011;50(1):87–96. <https://doi.org/10.1007/s12026-011-8205-2>.
44. Romano C. Safety and Effectiveness of Dupilumab in Prurigo Nodularis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2021;31(2):162–163. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0550>.
45. O'Shea K.M., Aceves S.S., Dellon E.S., Gupta S.K., Spergel J.M., Furuta G.T., Rothenberg M.E. et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333–345. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.065>.
46. Rothenberg M.E. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1143–1157. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.002>.
47. Hirano I., Aceves S.S. Clinical implications and pathogenesis of esophageal remodeling in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):297–316. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.02.015>.
48. Schoepfer A.M., Safroneeva E., Bussmann C., Kuchen T., Portmann S., Simon H.U. et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1230–1236.e1–2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015>.
49. Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319–322.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.067>.
50. Nicodème F., Hirano I., Chen J., Robinson K., Lin Z., Xiao Y. et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1101–1107.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.020>.
51. Arias Á, Pérez-Martínez I., Tenías J.M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3–15. <https://doi.org/10.1111/apt.13441>.
52. Rothenberg M.E., Wen T., Greenberg A., Alpan O., Enav B., Hirano I. et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):500–507. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.049>.
53. Hirano I., Dellon E.S., Hamilton J.D., Collins M.H., Peterson K., Chehade M. et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults with Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111–122. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.042>.
54. Jederlinic P.J., Sicilian L., Gaensler E.A. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(3):154–162. <https://doi.org/10.1097/00005792-198805000-00002>.
55. Marchand E., Reynaud-Gaubert M., Lauque D., Durieu J., Tonnel A.B., Cordier J.F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The groupe d'études et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires (germ"o"p). *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(5):299–312. <https://doi.org/10.1097/00005792-199809000-00001>.
56. Fowler C., Hoover W. Dupilumab for chronic eosinophilic pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(12):3229–3230. <https://doi.org/10.1002/ppul.25096>.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Дынева М.Е., Курбачева О.М.
 Сбор и обработка материала – Дынева М.Е.
 Написание текста – Дынева М.Е.
 Редактирование – Ильина Н.И., Курбачева О.М.

Contribution of authors

The concept and design of the study – Miramgul E. Dyneva, Oksana M. Kurbacheva
 Collection and processing of material – Miramgul E. Dyneva
 Text writing – Miramgul E. Dyneva
 Editing – Natalia I. Ilina, Oksana M. Kurbacheva

Информация об авторах:

Курбачева Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая отделением «Бронхиальная астма», Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; kurbacheva@gmail.com
Дынева Мирамгуль Есенгельдыевна, к.м.н., младший научный сотрудник, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; amanturliva.miramgul@mail.ru
Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, главный врач, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; instimmun@yandex.ru

Information about the authors:

Oksana M. Kurbacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Asthma Department, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; kurbacheva@gmail.com
Miramgul E. Dyneva, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; amanturliva.miramgul@mail.ru
Natalia I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Physician, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; instimmun@yandex.ru

Выбор терапии у курящих пациентов с бронхиальной астмой

М.Ю. Передельская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>, concy1984@gmail.com

Н.М. Ненашева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>, 1444031@gmail.com

Ю.А. Передельский², <https://orcid.org/0000-0002-9227-6359>, urm_1@mail.ru

О.В. Себекина¹, <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>, sebekin1@mail.ru

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

² Брянская городская больница №4; 241023, Россия, Брянск, ул. Бежицкая, д. 30

Резюме

Несмотря на кажущуюся очевидность и логичность того факта, что курение и бронхиальная астма несовместимы, многие пациенты курят. Доля курящих среди астматиков сопоставима с долей курящих в популяции. В настоящее время распространенность употребления табака в Российской Федерации остается высокой и составляет более 20%. Помимо активного курения, пациенты могут подвергаться и негативному воздействию табачного дыма путем пассивного курения. Курящие пациенты с астмой чаще имеют признаки плохого контроля заболевания, чаще обращаются по поводу обострения. Однако стратегия терапии для них не выработана. Для многих рандомизированных исследований курение пациента является критерием исключения, в связи с чем эффективность той или иной противоастматической терапии у курильщиков является недостаточно изученной. К тому же известен факт, что при курении развивается резистентность к основной противоастматической терапии — ингаляционным глюкокортикостероидам. В статье рассматривается механизм воздействия табачного дыма на легочную ткань, развитие патологических процессов под влиянием компонентов табачного дыма и возможные варианты решения проблемы. Механизм воспалительного и противовоспалительного воздействия различных компонентов табачного дыма. Особое внимание уделено роли цистеиниловых лейкотриенов в формировании воспаления в нижних дыхательных путях у курящих пациентов с астмой и возможности лечения этих пациентов антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Приводится обзор исследований, проведенных у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и подвергающихся воздействию табачного дыма, у которых в качестве терапии использовался монтелукаст. Анализируется информация о безопасности и побочных эффектах при применении препарата.

Ключевые слова: табакокурение, бронхиальная астма, монтелукаст, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, никотин

Для цитирования: Передельская М.Ю., Ненашева Н.М., Передельский Ю.А., Себекина О.В. Выбор терапии у курящих пациентов с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2021;(16):197–203. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-197-203>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Selection of therapy in smoking patients with bronchial asthma

Marina Yu. Peredelskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>, concy1984@gmail.com

Natalia M. Nenasheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>, 1444031@gmail.com

Yuri A. Peredelskiy², <https://orcid.org/0000-0002-9227-6359>, urm_1@mail.ru

Oksana V. Sebekina¹, <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>, sebekin1@mail.ru

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

² Bryansk City Hospital No. 4; 30, Bezhitskaya St., Bryansk, 241023, Russia

Abstract

Despite the evidence and logical fact that smoking and asthma are incompatible, many patients are smoke. The proportion of smokers among asthmatics is comparable to the proportion of smokers in the population. The proportion of smokers among asthmatics is comparable to the proportion of smokers in the population. Currently, the prevalence of tobacco use in the Russian Federation remains high at over 20%. In addition to active smoking, patients may be exposed to the negative effects of tobacco smoke through secondhand smoke. Smokers with asthma are more likely to have signs of poor disease control, and are more likely to seek exacerbation. However, a therapy strategy for them has not been worked out. For many randomized trials, patient smoking is the exclusion criterion, and therefore the effectiveness of a particular anti-asthma therapy in smokers is poorly understood. In addition, it is a known fact that smoking develops resistance to the main anti-asthma therapy, inhalation glucocorticosteroids. The article discusses the mechanism of exposure to tobacco smoke on lung tissue, the development of pathological processes under the influence of components of tobacco smoke and possible solutions to the problem. The mechanism of inflammatory and anti-inflammatory effects of various components of tobacco smoke. Particular attention is paid to the role of cysteinyl leukotrienes in the formation of inflammation in the lower respiratory tract in smoking patients with asthma and the possibility of treating these patients with

leukotriene receptor antagonists. A review of studies conducted in patients with bronchial asthma and exposure to tobacco smoke in whom montelukast was used as therapy is presented. Provides information on the safety and side effects of the drug.

Keywords: tobacco smoke, bronchial asthma, montelukast, leukotriene receptor antagonists, nicotine

For citation: Peredelskaya M.Yu., Nenasheva N.M., Peredelskiy Yu.A., Sebekina O.V. Selection of therapy in smoking patients with bronchial asthma. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):197–203. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-197-203>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Понимание механизмов воспаления дыхательных путей имеет центральное значение для представления о патофизиологии бронхиальной астмы (БА), с ее последующим лечением, направленным на изменение этого воспаления и его последствий. Взаимосвязь между курением сигарет и воспалением дыхательных путей описана, но относительно мало данных о потенциальном влиянии курения на воспаление астматических дыхательных путей и его лечение. Хотя курение сигарет свойственно как людям с астмой, так и без нее и распространенность курения в группе пациентов с астмой схожа с распространенностью среди населения в целом, исследования в области астмы, как правило, сосредоточены на лицах, которые никогда не курили. Вместе с тем появились доказательства того, что курение может привести к снижению эффективности кортикостероидов при астме [1]. Настоящая статья рассматривает связь между астмой и курением сигарет, уделяя особое внимание влиянию потребления табака на ответ пациента на противоастматическую терапию.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на логичное предположение, что пациент с заболеванием респираторного тракта, и в первую очередь бронхиальной астмой, будет избегать табачного дыма, статистические данные указывают на то, что распространенность активного курения среди людей с астмой примерно такая же, как и среди населения в целом. Согласно статистическим данным, в 2018 г. в России распространенность употребления табака лицами старше 15 лет составила 22%¹. Распространенность активного курения среди астматиков варьирует в пределах 25–35% [1, 2]. Проведенный опрос среди пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу астмы, показал, что 35% из них курят [3]. Курение также увеличивает смертность среди пациентов с астмой [4].

Как показало исследование, проведенное в Великобритании N. Thompson et al. на когорте из 1 019 пациентов с тяжелой астмой, курильщики по сравнению с никогда не курившими пациентами с тяжелой астмой имели более высокие баллы ACQ (4,1 против 2,9). Это означало более плохой контроль астмы и более низкое качество жизни

(общие баллы AQLQ 3,0 против 3,6). Курящие пациенты с БА имели большее количество внеплановых посещений отделения неотложной помощи и повышенный уровень тревоги и депрессии и чаще получали курсы пероральных глюкокортикостероидов (6 по сравнению с 4 у некурящих), более низкий уровень эозинофилов мокроты (1% против 4%), более низкое значение оксида азота в выдыхаемом воздухе FeNO (14 против 35 ppb) [5]. Таким образом, курящие и некурящие пациенты с астмой демонстрируют различия по воспалительным профилям, что будет оказывать существенное влияние на выбор терапии и ответ на лечение.

Курение имеет ряд известных эффектов на активность лекарств и их метаболизм, в первую очередь это касается ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Курящие пациенты с астмой демонстрируют сниженный эффект ИГКС. Основным механизмом развития низкого ответа и относительной резистентности на ИГКС считается снижение активности деацетилазы гистонов и увеличение выработки слизи в бронхах, что приводит к уменьшению связывания рецепторов с ГКС, повышение экспрессии рецепторов ГР-β, которые не связывают лиганд и не могут трансактивировать глюкокортикоидчувствительные гены [6]. Есть различия в характере воспаления дыхательных путей у людей с астмой, которые курят, по сравнению с некурящими астматическими пациентами. Существуют данные, что после отказа от курения кортикостероидная чувствительность у пациентов восстанавливается.

Табачный дым и курение являются триггерами обострения бронхиальной астмы², поэтому мотивация пациента к отказу от курения представляется важной задачей в практике специалиста. Однако от момента мотивации до момента прекращения курения пациент преодолевает определенный путь, во время которого необходимо обеспечить адекватный контроль его заболевания.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВЛИЯНИЯ ТАБАЧНОГО ДЫМА НА ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПАЦИЕНТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Какие же механизмы воспаления происходят в бронхиальном дереве у курящего пациента с астмой? И на какие из звеньев можно воздействовать для улучшения контроля заболевания?

Табачный дым представляет собой аэрозольную смесь более чем 7 000 химических составляющих, среди кото-

¹ Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС), государственная статистика ЕМИСС (fedstat.ru) (дата обращения 09.07.2021).

² Global Initiative for Asthma. GINA Full Report 2021 Front Cover ONLY (ginasthmktqa.org).

● **Таблица.** Компоненты табачного дыма, воздействующие на бронхолегочную систему

● **Table.** Components of tobacco smoke affecting the bronchopulmonary system

Агент	Концентрация, мкг/сиг	Токсичность
Аммоний	10–130	Раздражает респираторный тракт
Оксид азота	100–600	Способствует возникновению воспалительного процесса в легких
Цианид водорода	400–500	Высокотоксичен, угнетает легочный клиренс
Цианид сульфата	10–90	Раздражает респираторный тракт
Акролеин	60–140	Цилиатоксичен, угнетает легочный клиренс
Метанол	100–250	Токсичен для дыхания и фагоцитоза
Пиридин	16–40	Раздражает респираторный тракт

рых имеются токсические вещества и свободные радикалы, играющие значимую роль в патогенезе воспаления в бронхиальном дереве (табл.) [7, 8].

При попадании табачного дыма в просвет бронхов его компоненты вступают в химические реакции, которые приводят в действие различные патологические процессы. Соединения табачного дыма непосредственно влияют на клетки легочной ткани, запуская в них провоспалительные, цитотоксические, мутагенные и канцерогенные процессы. Одним из основных механизмов развития воспаления является окислительный стресс, который приводит к дисбалансу оксидантно-антиоксидантной системы [9]. При этом снижается синтез эластина и коллагена и происходит разрушение структуры внеклеточного матрикса, прямое повреждение липидов, белков, нуклеиновых кислот [8]. При повышении уровня активных форм кислорода появляется угнетение антипротеаз (например, альфа₁-антитрипсина) и повышение металлопротеаз [10]. Под воздействием табачного дыма снижается уровень глутатиона, который является важным звеном в антиоксидантной защите легких [11]. В макрофагах стенки бронха происходит повышенная выработка интерлейкина-1, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли за счет активации провоспалительных генов, что также способствует развитию воспалительного процесса [12]. Под воздействием сигаретного дыма изменяется сократительная способность дыхательной мускулатуры, функциональная активность бета-адренорецепторов бронхиального дерева, снижается выработка иммуноглобулина А, лизоцима [13].

Под действием компонентов табачного дыма снижается активность ресничек мерцательного эпителия, со временем происходит метаплазия клеток слизистой бронхов, увеличивается количество бокаловидных клеток, в т. ч. в дистальных отделах бронхов, что, в свою очередь, приводит к гиперсекреции мокроты с изменением ее реологии и формированию мукоцилиарной дисфункции [9, 14]. Таким образом, хроническое воздействие табачного дыма приводит к необратимым морфологическим и функцио-

нальным изменениям в дистальных отделах бронхов, результатом которых становится дыхательная недостаточность, тяжело поддающаяся лечению. Есть доказательства, что курение табака повышает риски развития инфекций дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila* [15].

Однако у табачного дыма есть не только провоспалительная активность — было продемонстрировано и иммуносупрессивное влияние никотина. Эффекты последнего: снижение продукции ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. На макрофагах и Т-клетках описан никотиновый рецептор ацетилхолина, активация которого приводила к уменьшению секреции провоспалительных цитокинов, в частности TNF-α, IL-1 и IL-6, в то время как на производство противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, не влияет [16]. По данным исследования E. Nizri, активация этого рецептора приводит к иммуномодулирующему эффекту: смещению иммунного ответа в сторону Th2-клеток за счет подавления Th1 и Th17 [17]. При этом у пациентов с длительным воздействием сигаретного дыма было выявлено увеличение Th1 и Th17 в альвеолярном лаваже [18]. Вместе с этим происходит подавление Th1-ответа наряду с усилением Th2-иммунного ответа [19]. Также есть данные, что никотин повышает секрецию кортикостероидов за счет активации гипоталамо-гипофизарной системы [20]. Еще один компонент табачного дыма — акролеин способствует нейтрофильному пути воспаления в дыхательных путях, при этом он же может быть причиной появления гиперчувствительности к аллергенам [21]. В экспериментальной модели астмы показано, что совместное воздействие табачного дыма и овальбумина приводило к преобладанию Th2-воспаления. В совокупности, несмотря на убедительные данные, указывающие на то, что хроническое воздействие сигаретного дыма повышает Th1-ответ, который имеет большое значение в развитии и прогрессировании хронического бронхита и ХОБЛ, имеются данные, указывающие на смещение иммунных реакций по Th2-типу, имеющих решающее значение для аллергической сенсибилизации и развития астмы [22].

ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У КУРИЛЬЩИКОВ

Точные механизмы влияния каждого элемента табачного дыма активно изучаются в зависимости от свойства конкретного компонента и его воздействия на отдельные клетки легочной ткани. Продemonстрирована повышенная восприимчивость курильщиков ко многим инфекционным заболеваниям [23], а также появление относительной стероидной резистентности у курящих пациентов с бронхиальной астмой [24].

В исследовании, проведенном на когорте пациентов в Японии (было опрошено 1 756 людей, страдающих бронхиальной астмой), продемонстрировано, что курильщикам необходим больший объем лекарственных препаратов для контроля бронхиальной астмы. Тройная комбинация (ингаляционный кортикостероид, длительно дей-

ствующий бета₂-агонист и антихолинергический препарат) использовалась чаще у курящих астматиков по сравнению с некурящими (9,8% против 3,3%, $p < 0,01$) или бывшими курильщиками (9,8% против 4,0%, $p < 0,01$) [25].

Относительно немногие исследования были сосредоточены на анализе влияния курения сигарет на результаты контроля астмы и воспаления дыхательных путей у пациентов с астмой.

В 2007 г. были опубликованы результаты многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого перекрестного исследования 44 некурящих и 39 легких курильщиков с легкой астмой, которые получали для лечения два раза в день ингаляционный беклометазон и один раз в день пероральный монтелукаст (в исследовании использовался оригинальный лекарственный препарат Сингуляр). Результаты этого исследования продемонстрировали у курящих пациентов ослабленную реакцию на ингаляционный препарат беклометазон. Беклометазон значительно снижал эозинофилы мокроты и эозинофильный катионный белок (ЕСР) как у курильщиков, так и у некурящих, но ОФВ₁ (170 мл, $p = 0,0003$) увеличивался только у некурящих. Монтелукаст же влиял на функцию легких, значительно увеличивая ПСВ по электронному пикфлоуметру у курильщиков (12,6 л/мин, $p = 0,002$), но не у некурящих пациентов [26].

В настоящий момент для курящих пациентов существует проблема: активное курение или длительное курение в прошлом считается критерием исключения из большинства рандомизированных клинических исследований. А рекомендации по лечению астмы зачастую сводятся к отказу от курения. Нет единого регламента и стратегии по терапии у курящих пациентов с астмой, однако в клинической практике существует постоянная потребность в оказании помощи таким пациентам как на базисном, так и экстренном уровне, тем более что в связи с курением ухудшается течение заболевания, и эта категория пациентов создает большую нагрузку на систему здравоохранения. Применение биологической терапии у курящих пациентов мало изучено в связи с особенностями проведения клинических исследований, из которых такие пациенты были исключены.

Согласно мнению экспертов и данным наблюдательных исследований, прекращение курения и стандартная терапия, применяемая для лечения некурящих пациентов, оказывают положительный терапевтический эффект на курящих. Отмечается снижение ответа на ингаляционные кортикостероиды и наличие эффекта при применении антагонистов рецепторов цистеиниловых лейкотриенов. Предварительные результаты показывают, что низкие дозы теофиллина, статинов и биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб и дупилумаб) могут улучшить клинический исход у курящих астматиков [27].

Возможность применения для терапии астмы у курильщиков комбинированного препарата ИГКС/ДДБА в режиме SMART не оговаривается в последней версии рекомендаций GINA, отсутствуют исследования, изучающие этот вариант лечения, однако представляется разумным, что нынешние или бывшие курильщики не должны быть

исключены из этой новой рекомендации GINA и могут использовать указанный метод лечения [28].

Монтелукаст (Сингуляр), антагонист лейкотриеновых рецепторов, представляет собой еще один вариант базисной терапии астмы. Исследование, проведенное D. Price et al. с участием пациентов, страдающих астмой и являющихся активными курильщиками, показало значительный положительный эффект от лечения монтелукастом (10 мг в день) в течение 6 мес. по сравнению с плацебо. Этот эффект был сопоставим с применением 250 мкг флутиказона пропионата два раза в день. Тем не менее пациенты с историей курения более 11 пачка/лет демонстрировали лучшие результаты с монтелукастом, чем с флутиказона пропионатом. Объяснение этих показателей, по-видимому, заключается в том, что более интенсивное воздействие табачного дыма вызывает повышенный синтез лейкотриенов. В исследовании оценивалось в первую очередь изменение среднего количества дней контроля БА, и контроль заболевания значительно улучшился у пациентов, получавших флутиказон и монтелукаст по сравнению с плацебо, разница между монтелукастом и флутиказоном не была существенной. В подгруппе курящих более 11 лет пациентов была выявлена статистически значимая разница по улучшению показателей ОФВ₁ среди тех, кто принимал монтелукаст, по сравнению с флутиказоном, особенно эта разница диагностировалась после 5 и 6 мес. терапии [29].

Эффект тиотропия бромид, ингаляционного антихолинергического препарата, сопоставим у курильщиков и некурящих пациентов с астмой, что было продемонстрировано улучшением функции легких в обеих группах пациентов [30].

Применение фенотипирования и эндотипирования астмы и заболеваний дыхательных путей, вызванных курением, должно привести к более целенаправленной терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ПАССИВНОМ КУРЕНИИ

Одним из перспективных направлений в астме является изучение метаболизма лейкотриенов. Цистеинил лейкотриены – группа медиаторов воспаления (лейкотриен C₄, D₄, E₄), относящихся к центральным медиаторам в патофизиологии астмы. По уровню лейкотриена E₄, выделяемого с мочой (конечного продукта метаболизма цистеинил лейкотриенов), можно судить об уровне образования в организме цистеинил лейкотриенов. В моделях на животных было продемонстрировано, что курение сигарет увеличивает выделение лейкотриена E₄ [31]. Это было подтверждено в исследованиях на людях: у курящих пациентов с астмой увеличивается выделение с мочой этого метаболита [32]. Эти данные указывают на потенциальный успех в терапии астмы у курящих пациентов на фоне применения монтелукаста.

Учитывая, что пассивное курение по своим негативным эффектам не уступает активному курению, – группой риска становятся дети, страдающие астмой, чьи родители

курят. У этой категории пациентов также было выявлено повышение уровня лейкотриена E4 в моче [33]. Исследование R. Gill et al. было проведено на группе 40 детей школьного возраста, чьи родители являлись курильщиками. Несмотря на то что родители утверждали, что не курят дома, у детей отмечались признаки воздействия сигаретного дыма, как то: повышение уровня лейкотриена E4 и котинина в моче. Однако было зафиксировано, что в группе детей, получавших в качестве терапии монтелукаст (использовался оригинальный препарат Сингуляр), был значимо ниже уровень выделяемого лейкотриена E4. Дети, являющиеся пассивными курильщиками, также демонстрируют эффект стероидрезистентности [34]. Так же как и взрослые, дети, подвергающиеся воздействию табачного дыма, чаще демонстрируют недостаточный контроль бронхиальной астмы, большую потребность в бронхолитиках короткого действия. В исследовании N. Rabinovitch показан положительный эффект применения монтелукаста в виде улучшения контроля БА в группе детей с повышенным уровнем лейкотриена E4 в моче по сравнению с группой плацебо. В этом же исследовании была отмечена особенность: в группе детей, у которых исходно был относительно низкий уровень оксида азота в сравнении с выделяемым с мочой лейкотриеном E4, было больше фактов использования препаратов скорой помощи. Также была продемонстрирована корреляция между положительным ответом на монтелукаст и интенсивностью воздействия окружающего табачного дыма [35].

БЕЗОПАСНОСТЬ МОНТЕЛУКАСТА

Монтелукаст широко применяется в клинической практике, как у взрослых, так и у детей. По мере накопления опыта применения препарата стали появляться отдельные сообщения о нейropsychических отклонениях в виде нарушения сна, агрессии, повышенного волнения и т. п., которые потенциально расценивались как связанные с применением препарата. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выразило беспокойство по поводу потенциальных нейropsychических побочных эффектов при применении монтелукаста³, что нашло отражение в последней версии GINA-2021. В связи с возникающими у врачей и пациентов вопросами о возможности применения лекарственного препарата РААКИ выпустило заключение экспертов по вопросам безопасности и возможности применения монтелукаста. В нем указывается, что монтелукаст является безопасным лекарственным препаратом, связанным с появлением лишь нескольких побочных реакций, соотносимых с таковыми при использовании плацебо⁴. Общая распространенность нежела-

тельных побочных реакций по результатам клинических исследований свидетельствует, что она сопоставима с плацебо, и назначение монтелукаста в качестве дополнительной терапии не увеличивает частоту этих реакций по сравнению с терапией ИГКС и ДДБА⁴ [36]. Хотя монтелукаст обычно хорошо переносится, при ретроспективном когортном исследовании были выявлены единичные случаи нежелательных реакций в виде раздражительности и нарушения сна [37]. По мнению экспертов, назначение монтелукаста пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению, следует избегать. По рекомендации FDA при назначении монтелукаста в педиатрической практике необходимо предупредить родителей о потенциальной возможности появления гиперреактивности и нарушения сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Категория курящих пациентов, страдающих бронхиальной астмой, является крайне сложной для подбора терапии, тем более что в большинстве рандомизированных клинических исследований они являются группой исключения. Существует малое количество исследований, направленных на оценку эффективности тех или иных методов терапии для таких пациентов. Для них нет четких рекомендаций по выбору базисной и экстренной терапии. Эта категория пациентов является сложной для всей системы здравоохранения в связи с неадекватным контролем, частыми обострениями и обращениями за экстренной помощью, необходимостью использования большего объема терапии. Первоочередным в лечении таких пациентов, конечно же, является отказ от курения, однако с учетом реальной клинической практики достижение этого пункта лечения происходит далеко не у всех лиц. Кроме того, существует достаточно большая когорта пациентов с астмой, включая детей, подвергающихся негативному воздействию окружающего табачного дыма посредством пассивного курения. Для них стратегия лечения также остается туманной.

В первую очередь при выборе терапии пациенту с любой бронхиальной астмой следует ориентироваться на национальные клинические рекомендации, которые включают возможность применения не только ИГКС, но и антагонистов лейкотриеновых рецепторов, в частности монтелукаста (Сингуляр). С учетом особенностей и механизма воспаления у курящих пациентов с астмой терапия монтелукастом в качестве монотерапии при легкой форме заболевания или в качестве комбинации с ИГКС или ИГКС/ДДБА при среднетяжелой форме болезни может быть потенциально эффективна в достижении контроля астмы у этой категории пациентов. Такая тактика терапии может иметь успех, особенно в условиях, когда есть трудности в увеличении дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, или в педиатрической практике. 

³ FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Available at: FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis | FDA.

⁴ Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ненашева Н.М., Астафьева Н.Г., Бельтюков Е.К., Демко И.В. и др. Заключение экспертов РААКИ «Антилейкотриеновые препараты: эффективность и безопасность» в вопросах и ответах. 2021. Режим доступа: http://en.raaci.ru/education/national_guidelines/693.html.

Список литературы

- Livingston E., Thomson N.C., Chalmers G.W. Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs*. 2005;65(11): 1521–1536. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565110-00005>.
- Peters J.M., Avol E., Navidi W., London S.J., Gauderman W.J., Lurmann F. et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):760–767. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9804143>.
- Silverman R.A., Boudreaux E.D., Woodruff P.G., Clark S., Camargo C.A.Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest*. 2003;123(5):1472–149. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1472>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1):39–45. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da894>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G., Bucknall C., Niven R.M., Brightling C.E. et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1008–1016. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1574>.
- Ненасева Н.М. Курение и бронхиальная астма. *Астма и аллергия*. 2013;(1):28–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kurenie-i-bronhialnaya-astma/viewer>.
- Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Безвредных форм табачных изделий не бывает. *Астма и аллергия*. 2012;(4):3–6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezvrednyh-form-tabachnyh-izdeliy-ne-byvaet>.
- Smith C.J., Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(7):637–646. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00051-X](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00051-X).
- Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. *Респираторная медицина. Руководство*. В 2 томах. Т. 2. М.: Литтерра; 2017.
- MacNee W., Tudor R.M. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;15;(6):527–531. <https://doi.org/10.1513/pats.200905-027DS>.
- Gilmour P.S., Donaldson K., MacNee W. Overview of the antioxidant pathways in relation to effects of air pollution. *European respiratory monograph*. 2002;7:241–261.
- Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36(1):95–109. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2003.36.1.095>.
- Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;(6):11–15. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-tabachnogo-dyma-na-organy-dyhaniya/viewer>.
- Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания. *ПМЖ*. 2008;(22):1477. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Tabakokurenije_i_bolezni_organov_dyhaniya.
- Bagaitkar J., Demuth D.R., Scott D.A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis*. 2008;4(1):12. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-4-12>.
- Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458–462. <https://doi.org/10.1038/35013070>.
- Nizri E., Irony-Tur-Sinai M., Lory O., Orr-Urtreger A., Lavi E., Brenner T. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2009;183(10):6681–6688. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902212>.
- Harrison O.J., Foley J., Bolognese B.J., Long E. 3rd, Podolin P.L., Walsh P.T. Airway infiltration of CD4+ CCR6+ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunol Lett*. 2008;121(1):13–21. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.07.011>.
- Shaler C.R., Horvath C.N., McCormick S., Jeyanthan M., Khera A., Zganiacz A. et al. Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE*. 2013;8:e59185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059185>.
- Seyler L.E.Jr., Fertig J., Pomerleau O., Hunt D., Parker K. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci*. 1984;34(1):57–65. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90330-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90330-8).
- O'Brien E., Spiess P.C., Habibovic A., Hristova M., Bauer R.A., Randall M.J. et al. Inhalation of the reactive aldehyde acrolein promotes antigen sensitization to ovalbumin and enhances neutrophilic inflammation. *J Immunotoxicol*. 2016;13(2):191–197. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1033571>.
- Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):1033. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051033>.
- Stämpfli M.R., Anderson G.P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):377–384. <https://doi.org/10.1038/nri2530>.
- Stapleton M., Howard-Thompson A., George C., Hoover R.M., Self T.H. Smoking and Asthma. *J Amer Board Fam Med*. 2011;24(3):313–322. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.03.100180>.
- Saito H., Tsuchiya K., Chiba S., Ogata T., Imase R., Yagi T. et al. Treatment of asthma in smokers: A questionnaire survey in Japanese clinical practice. *Respir Invest*. 2019;57(2):126–132. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.11.001>.
- Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J. et al. National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783–790. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1746OC>.
- Thomson N.C. Challenges in the management of asthma associated with smoking-induced airway diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(14): 1565–1579. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1515912>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R. GINA recommendations in adults with symptomatic mild asthma and a smoking history. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1902043. <https://doi.org/10.1183/13993003.02043-2019>.
- Price D., Popov T.A., Bjerrum L., Lu S., Petrovic R., Vandormael K. et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):763–771. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.673>.
- Yoshida M., Kaneko Y., Ishimatsu A., Komori M., Iwanaga T., Inoue H. Effects of tiotropium on lung function in current smokers and never smokers with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;42:7–12. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.11.004>.
- Saareks V., Riutta A., Alanko J., Ylitälo P., Parviainen M., Mucha I. et al. Clinical pharmacology of eicosanoids, nicotine induced changes in man. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51(4):631–642. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11192937>.
- Gaki E., Papatheodorou G., Ischaki E., Grammenou V., Papa I., Loukides S. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD – the effect of smoking habit. *Respir Med*. 2007;101(4):826–832. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.031>.
- Gill R., Krishnan S., Dozor A.J. Low-level environmental tobacco smoke exposure and inflammatory biomarkers in children with asthma. *J Asthma*. 2014;51(4):355–359. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.823446>.
- Kobayashi Y., Bossley C., Gupta A., Akashi K., Tsartsali L., Mercado N. et al. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest*. 2014;145(2):305–312. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0835>.
- Rabinovitch N., Strand M., Stuhlman K., Gelfand E.W. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1365–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.016>.
- Ненасева Н.М. Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2017;(18):44–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-44-55>.
- Benard B., Bastien V., Vinet B., Yang R., Krajinovic M., Ducharme F.M. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700148. <https://doi.org/10.1183/13993003.00148-2017>.

References

- Livingston E., Thomson N.C., Chalmers G.W. Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs*. 2005;65(11): 1521–1536. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565110-00005>.
- Peters J.M., Avol E., Navidi W., London S.J., Gauderman W.J., Lurmann F. et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):760–767. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9804143>.
- Silverman R.A., Boudreaux E.D., Woodruff P.G., Clark S., Camargo C.A.Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest*. 2003;123(5):1472–149. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1472>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1):39–45. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da894>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G., Bucknall C., Niven R.M., Brightling C.E. et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1008–1016. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1574>.
- Nenasheva N.M. Smoking and bronchial asthma. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2013;(1):28–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kurenie-i-bronhialnaya-astma>.

7. Antonov NS, Sakharova GM. There are no harmless forms of tobacco products. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2012;4(3):3–6. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezvednyh-form-tabachnyh-izdeliy-ne-byayet>.
8. Smith C.J., Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(7):637–646. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00051-X](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00051-X).
9. Chuchalin A.G., Sakharova G.M., Antonov N.S. *Respiratory Medicine. Manual*. In two volumes. Vol. 2. Moscow: Litterra; 2017. (In Russ.)
10. MacNee W., Tudor R.M. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;15;6(6):527–531. <https://doi.org/10.1513/pats.200905-027DS>.
11. Gilmour P.S., Donaldson K., MacNee W. Overview of the antioxidant pathways in relation to effects of air pollution. *European respiratory monograph*. 2002;7:241–261.
12. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36(1):95–109. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2003.36.1.095>.
13. Krasnova Yu.N. Effects of tobacco smoke on the respiratory system. *Sibirskii meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;6(11):11–15. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-tabachnogo-dyma-na-organy-dyhaniya/viewer>.
14. Chuchalin A.G. Tobacco and respiratory diseases. *RMJ*. 2008;22:1477. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Tabakokurenije_i_bolezni_organov_dyhaniya.
15. Bagaitkar J., Demuth D.R., Scott D.A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis*. 2008;4(1):12. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-4-12>.
16. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458–462. <https://doi.org/10.1038/35013070>.
17. Nizri E., Irony-Tur-Sinai M., Lory O., Orr-Urtreger A., Lavi E., Brenner T. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2009;183(10):6681–6688. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902212>.
18. Harrison O.J., Foley J., Bolognese B.J., Long E. 3rd, Podolin P.L., Walsh P.T. Airway infiltration of CD4⁺ CCR6⁺ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunol Lett*. 2008;121(1):13–21. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.07.011>.
19. Shaler C.R., Horvath C.N., McCormick S., Jeyanathan M., Khera A., Zganiacz A. et al. Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE*. 2013;8:e59185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059185>.
20. Seyler L.E.Jr., Fertig J., Pomerleau O., Hunt D., Parker K. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci*. 1984;34(1):57–65. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90330-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90330-8).
21. O'Brien E., Spiess PC., Habibovic A., Hristova M., Bauer R.A., Randall M.J. et al. Inhalation of the reactive aldehyde acrolein promotes antigen sensitization to ovalbumin and enhances neutrophilic inflammation. *J Immunotoxicol*. 2016;13(2):191–197. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1033571>.
22. Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):1033. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051033>.
23. Stämpfli M.R., Anderson G.P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):377–384. <https://doi.org/10.1038/nri2530>.
24. Stapleton M., Howard-Thompson A., George C., Hoover R.M., Self T.H. Smoking and Asthma. *J Amer Board Fam Med*. 2011;24(3):313–322. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.03.100180>.
25. Saito H., Tsuchiya K., Chiba S., Ogata T., Imase R., Yagi T. et al. Treatment of asthma in smokers: A questionnaire survey in Japanese clinical practice. *Respir Investig*. 2019;57(2):126–132. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.11.001>.
26. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J. et al.; National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783–790. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1746OC>.
27. Thomson N.C. Challenges in the management of asthma associated with smoking-induced airway diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(14):1565–1579. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1515912>.
28. Thomson N.C., Chaudhuri R. GINA recommendations in adults with symptomatic mild asthma and a smoking history. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1902043. <https://doi.org/10.1183/13993003.02043-2019>.
29. Price D., Popov T.A., Bjerner L., Lu S., Petrovic R., Vandormael K. et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):763–771. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.673>.
30. Yoshida M., Kaneko Y., Ishimatsu A., Komori M., Iwanaga T., Inoue H. Effects of tiotropium on lung function in current smokers and never smokers with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;42:7–12. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.11.004>.
31. Saareks V., Riutta A., Alanko J., Ylitalo P., Parviainen M., Mucha I. et al. Clinical pharmacology of eicosanoids, nicotine induced changes in man. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51(4):631–642. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11192937>.
32. Gaki E., Papatheodorou G., Ischaki E., Grammenou V., Papa I., Loukides S. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD – the effect of smoking habit. *Respir Med*. 2007;101(4):826–832. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.031>.
33. Gill R., Krishnan S., Dozor A.J. Low-level environmental tobacco smoke exposure and inflammatory biomarkers in children with asthma. *J Asthma*. 2014;51(4):355–359. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.823446>.
34. Kobayashi Y., Bossley C., Gupta A., Akashi K., Tsartsali L., Mercado N. et al. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest*. 2014;145(2):305–312. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0835>.
35. Rabinovitch N., Strand M., Stuhlman K., Gelfand E.W. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1365–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.016>.
36. Nenashva N.M. The role of antileukotriene drugs in achieving control of bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;18(4):44–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-44-55>.
37. Benard B., Bastien V., Vinet B., Yang R., Krajnovic M., Ducharme F.M. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700148. <https://doi.org/10.1183/13993003.00148-2017>.

Информация об авторах:

Передельская Марина Юрьевна, ассистент кафедры аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; concy1984@gmail.com

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; 1444031@gmail.com

Передельский Юрий Анатольевич, врач-рентгенолог, заведующий отделением рентгенологии, Брянская городская больница №4; 241023, Россия, Брянск, ул. Бежицкая, д. 30; urm_1@mail.ru

Себекина Оксана Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sebekin1@mail.ru

Information about authors:

Marina Yu. Peredelskaya, Assistant of the Department, Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; concy1984@gmail.com

Natalia M. Nenashева, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; 1444031@gmail.com

Yuri A. Peredelskiy, Radiologist, Head of the Department of Radiology, Bryansk City Hospital No 4; 30, Bezhitskaya St., Bryansk, 241023, Russia; urm_1@mail.ru

Oksana V. Sebekina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sebekin1@mail.ru

Кашель. Место фитотерапии в лечении

Н.И. Липидус, <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>, nat_lap@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Резюме

Кашель является одним из вспомогательных механизмов для очистки дыхательных путей от слизи, инородных частиц, микроорганизмов. Физиологический кашлевой рефлекс позволяет осуществлять механизм очищения дыхательных путей при условии достаточной работы мукоцилиарного клиренса. Однако иногда кашель утрачивает свою защитную функцию, становится упорным и нарушает качество жизни пациента. В связи с этим в лечении кашля внимание уделяется как секретомоторной, так и секретолитической терапии. В числе препаратов, обладающих такими свойствами, находятся и лекарственные растения. Многочисленная группа препаратов, содержащих растительные компоненты, обладает рефлекторным действием, что позволяет наиболее эффективно справиться с кашлем на начальных этапах заболеваний, сопровождающихся респираторными симптомами. Наиболее распространены среди них и широко применяются лист подорожника, лист мать-и-мачехи, трава термопсиса, корень ипекакуаны, корень алтея, корень солодки, плод аниса, экстракт травы тимьяна (чабреца), экстракт листьев плюща. Хорошо известен препарат, действующим веществом которого является экстракт листьев плюща обыкновенного. Механизм действия плюща заключается в усилении выработки сурфактанта и увеличении количества β_2 -адренорецепторов на поверхности альвеолярных клеток бронхиального дерева, к которым прикрепляется действующее вещество плюща α -hederin, оказывающее бронхоспазмолитическое и отхаркивающее действие. В многочисленных клинических исследованиях доказана высокая эффективность и безопасность препарата на основе экстракта листьев плюща обыкновенного, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора при необходимости симптоматической терапии кашля как у детей, так и взрослых при ОРВИ.

Ключевые слова: кашель, отхаркивающие препараты, растительные средства, листья плюща, сапонины

Для цитирования: Липидус Н.И. Кашель. Место фитотерапии в лечении. *Медицинский совет*. 2021;(16):204–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-204-211>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cough. The place of herbal medicine in treatment

Natalya I. Lapidus, <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>, nat_lap@mail.ru

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

Abstract

Cough is one of the auxiliary mechanisms for cleaning the airways from mucus, foreign particles, microorganisms. The physiological cough reflex allows the mechanism of airway cleansing, provided that mucociliary clearance works sufficiently. However, sometimes the cough loses its protective function, becomes persistent, and impairs the quality of life of the patient. In this regard, in the treatment of cough, attention is paid to both secretomotor and secretolytic therapy. Medicinal plants are among the drugs with such properties. Numerous group of drugs containing herbal components has a reflex action, which allows coping most effectively with cough in the initial stages of diseases accompanied by respiratory symptoms. The most common among them and widely used are plantain leaf, coltsfoot leaf, thermopsis herb, ipecacuanha root, marshmallow root, licorice root, anise fruit, thyme (thyme) herb extract, ivy leaf extract. A well-known drug, the active ingredient of which is ivy leaf extract. Its mechanism of action consists in increasing the production of surfactant and increasing the number of β_2 -adrenoreceptors on the surface of alveolar cells of the bronchial tree, to which ivy active substance α -hederin is attached, which has a bronchospasmodic and expectorant action. Numerous clinical studies have proven a high efficacy and safety of the product based on ivy leaf extract, which allows us to recommend it as the drug of choice for symptomatic cough therapy in both children and adults during acute respiratory infections.

Keywords: cough, expectorant drugs, herbal remedies, ivy leaves, saponins

For citation: Lapidus N.I. Cough. The place of herbal medicine in treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):204–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-204-211>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель представляет собой сложнорефлекторный защитный акт, направленный на удаление инородного материала и избытка бронхиального секрета из дыхательных путей. Кашлевой рефлекс направлен на восстановление проходимости дыхательных путей, что является основным условием для нормального дыхания человека, нарушение которого влечет за собой развитие серьезных заболеваний бронхолегочной системы [1]. Однако часто кашель перестает справляться со своей «эскалаторной функцией», теряет свое физиологическое предназначение и превращается в фактор, значительно снижающий качество жизни пациента [2]. В связи с этим кашель является одной из самых частых жалоб как у детей, так и у взрослых пациентов. По данным зарубежной статистики, две трети детей младше 5 лет хотя бы один раз в год посещают педиатров с симптомами простуды, при этом три четверти из них беспокоит кашель [3, 4]. Продолжительность кашля при острых респираторно-вирусных инфекциях (ОРВИ) по данным эпидемиологических исследований у 35–40% детей школьного возраста составляет 10 дней, а у 10% детей дошкольного возраста сохраняется до 25 дней [5]. В амбулаторной практике терапевта пациенты с жалобами на кашель также составляют одну из самых многочисленных групп [6]. Например, в Великобритании острый кашель наблюдается у 45–48 млн больных с ОРВИ ежегодно, при этом около 12 млн обращаются за медицинской помощью [7]. Что касается хронического кашля, то он является наиболее частым симптомом различных бронхолегочных заболеваний и обуславливает от 10 до 38% обращений за медицинской помощью к пульмонологу. Эпидемиологические исследования, проведенные в 16 европейских странах на более чем 18 тыс. человек, свидетельствуют о том, что около 10% взрослого населения страдают сухим хроническим кашлем (ХК) и почти столько же имеют постоянный продуктивный кашель [8]. Актуальность ХК подтверждают результаты зарубежных эпидемиологических исследований, согласно которым до 18% жителей США, 16% населения Великобритании, 11% в Швеции и Италии предъявляют жалобы на постоянный кашель [9, 10]. Исследование, проведенное в Рязанской обл. Российской Федерации, показало, что жалобы на ХК предъявляли 14,8% опрошенных [6]. При этом частота жалоб на кашель увеличивается с возрастом, возраст появления постоянного кашля среди опрошенных приходится в среднем на $44,5 \pm 0,5$ г. [11, 12].

Кашель возникает при раздражении рецепторов кашлевых рефлексогенных зон верхних и нижних отделов дыхательных путей [6]. Кашлевой рефлекс состоит из 5 компонентов: кашлевые рецепторы, расположенные в слизистой оболочке гортани, трахеи, бронхов, плевры, перикарда, пищевода, воспринимают раздражение и передают импульс на афферентные нервы. Афферентные нервы, представляющие собой чувствительные ветви блуждающего нерва, передают возбуждение в центр кашля. Медуллярный кашлевой центр находится в про-

долговатом мозге. При участии полисинаптических связей ретикулярной формации организуется сложнорефлекторная реакция мышц-эффекторов через эфферентные нервы. Эфферентные нервы – глоссофарингеальный нерв, диафрагмальный нерв, тройничный нерв – передают импульс на мышцы-эффекторы. Эффекторы (дыхательные мышцы) – мышцы бронхов, гортани, грудной клетки, живота, диафрагмы – реагируют на импульс рефлекторным сокращением. Кашель возникает при действии на рефлекторные зоны дыхательных путей различных триггеров: мокроты, секрета верхних дыхательных путей (слизь, гной), аллергенов, инородных тел, холодного или сухого воздуха, а также механического воздействия на слизистую оболочку. При этом к причинным рефлексогенным зонам относятся не только трахея, бронхи, плевра и диафрагма, но и органы, имеющие прямое отношение к оториноларингологии: полость носа, глотка (в большей степени ее задний отдел) и гортань [12, 13]. Основными раздражителями кашлевых рецепторов являются различные поллютанты (дым, пыль и т. д.), мокрота, назальная слизь, механическое воздействие (инородное тело, сдавление опухолью). В настоящее время выделяют более 50 заболеваний, который могут вызывать кашель. К ним относятся в первую очередь заболевания органов дыхания, вдыхание различных поллютантов, аспирация инородного тела или отделяемого из верхних дыхательных путей или желудка, а также инфекционное воспаление слизистой дыхательных путей (острый и хронический бронхиты, коклюш и паракоклюш), бронхиальная астма, паренхиматозные и интерстициальные заболевания легких. Также большую группу заболеваний, вызывающих кашель, составляют сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, перикардиты) и заболевания ЛОР-органов (риносинуситы, фарингиты, опухоли гортани) [10, 13, 14]. Определенный вклад в появление кашля вносят и заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [14]. Часто кашель возникает как результат побочного действия при приеме некоторых групп лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), аэрозольных средств, при проведении кислородотерапии) [14]. Отдельно выделяется так называемый психогенный кашель, часто возникающий в результате нарушений психоземotionalного статуса, либо как реакция на стрессовые состояния [15]. В последнее время особое внимание заслуживает кашлевой гиперчувствительный синдром, подразумевающий кашель, возникающий при отсутствии видимых причин и рефрактерный к стандартной терапии [16]. В основе патогенеза такого хронического труднообъяснимого кашля лежит развитие невропатии афферентных нервных окончаний при минимальном воздействии химических и/или механических раздражителей, включающих в себя не только поллютанты окружающей среды и респираторные вирусные инфекции, но и различные физиологические процессы, например, чрезмерная речевая нагрузка или прием пищи (табл.) [16, 17].

- **Таблица.** Характеристика кашля при различных патологических состояниях
- **Table.** Characteristics of cough in various pathological conditions

Клинические особенности	Возможная интерпретация
Внезапное начало	Внезапно начавшийся кашель может быть вызван вдыханием инородного тела
Связь с приемом пищи	Кашель, возникающий после приема пищи или усиливающийся при приеме пищи, может свидетельствовать о наличии ГЭРБ
Связь с фонацией	Грубый, приступообразный кашель, усиливающийся во время разговора, смеха, характерен для синдрома трахеобронхиальной дискинезии
«Гудящий» или «лающий» кашель	«Гудящий» или «лающий» кашель может указывать на его психогенную природу, в особенности если кашель отсутствует ночью
Приступообразный кашель со стридорозным вдохом	Типичен для коклюша
Приступообразный ночной кашель	Бронхиальная астма
Малопродуктивный утренний кашель	Хронический бронхит «курильщика»
Кашель, усиливающийся в положении лежа	Патологический процесс в средостении (лимфаденопатия при саркоидозе, лимфопролиферативный или неопластический процесс)

ХАРАКТЕРИСТИКА КАШЛЯ

Учитывая различные характеристики кашля, можно определить локализацию, а зачастую и характер заболевания. По характеру выделяют кашель непродуктивный, или сухой, и кашель продуктивный (то есть с выделением мокроты) [18]. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительным поражением дыхательных путей, сопровождающимся гиперпродукцией бронхиальной слизи [19]. Следует отметить, что при постназальном затеке у больных с ринитами и синуситами может быть ложно продуктивный кашель. При этом продуктивный кашель может оказаться неэффективным, то есть не выполняющим свою дренажную функцию. Причинами такой неэффективности может служить недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, слишком большая вязкость мокроты, ригидность грудной клетки [14]. По длительности кашель выделяют острый (до 3 нед.), затяжной (подострый) (от 3 до 8 нед.) и хронический (более 8 нед.) [20]. Подавляющее большинство случаев острого кашля (до 86%) связано с респираторными вирусными инфекциями, наблюдается также при пневмонии, обострениях бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких [1]. Причиной подострого («постинфекционного») кашля длительностью от 3 до 8 нед. является гиперреактивность бронхов, а в некоторых случаях подострый кашель обусловлен не перенесенным, а активным или латентным инфекционным процессом, обусловленным персистенцией внутриклеточных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae*) [8]. У подростков и взрослых приступообразный кашель длительностью 3–8 нед. или рвота после приступа кашля без лихорадки очень специфичны для *Bordetella pertussis* (коклюш) [21]. Длительный (более 8 нед.) продуктивный кашель может наблюдаться при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктатической болезни, новообразованиях дыхательных путей и легких, абсцессе легкого. Непродуктивный ХК нередко наблюдается у пациентов с заболеваниями

желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), болезнями сердечно-сосудистой системы. Нередко длительный кашель связан с приемом лекарственных препаратов, в частности иАПФ, что связано с накоплением брадикинина [14].

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ КАШЛЯ

Выбор тактики лечения зависит от характеристики кашля. В случае упорного и навязчивого кашля необходимо подавлять избыточный кашлевой рефлекс, а при наличии у пациента густой, вязкой трудноотделяемой мокроты – улучшать мукоцилиарный клиренс и дренажную функцию дыхательных путей [6]. В большинстве случаев причиной острых респираторных заболеваний являются вирусы, которые в результате внедрения в клетки слизистой оболочки дыхательных путей индуцируют острое воспаление. В результате в дыхательных путях развиваются инфекционно-воспалительные процессы, которые приводят к раздражению рецепторного аппарата слизистых оболочек и нарушению дренажной функции респираторного тракта, что в итоге является основными патофизиологическими механизмами возникновения кашля [6]. Высокая возбудимость рецепторного аппарата слизистой оболочки респираторного тракта в первые дни развития инфекционно-воспалительного процесса обуславливает появление сухого (непродуктивного) навязчивого кашля. В последующем развивающееся воспаление слизистой оболочки дыхательных путей приводит к увеличению образования вязкой слизи, формированию отека за счет увеличения сосудистой проницаемости и нарушению мукоцилиарного клиренса (МЦК). На этом этапе инфекционного воспаления пациентов с ОРИ беспокоит малопродуктивный кашель или влажный кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой [22–24]. МЦК – это механизм, обеспечивающий очищение дыхательных путей посредством непрерывного, направленного движения ресничек, которые передвигают секрет с фиксиро-

ванными в нем частицами (инфекционные патогены, частицы пыли, поллютанты) по направлению к глотке и носовым ходам. В норме трахеобронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: растворимой, жидкой (золь) и нерастворимой, вязкоэластичной (гель), а также имеет низкий уровень вязкости и высокий текучести. По мере продвижения слизи от терминальных бронхиол к бронхам секрет смешивается с содержимым бокаловидных клеток и мукоидных желез, формируя гель. При развитии воспалительных процессов увеличивается концентрация нейтральных и кислых гликопротеинов, что приводит к уменьшению содержания воды в составе слизи и увеличению концентрации муцинов. Одновременно отмечается гиперпродукция слизи, при этом она становится вязкой, ухудшается ее текучесть, развиваются функциональные или структурные нарушения мерцательного эпителия, что обуславливает неадекватный МЦК и способствует накоплению мокроты. При изменении реологических свойств секрета или его количества реснички не справляются с функцией очищения дыхательных путей, при этом кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева [19, 25]. Кроме того, в бронхиальном секрете также обнаруживаются альвеолярные макрофаги, лимфоциты, иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизозим, трансферрин, опсины и др.) Повышение вязкости бронхиального секрета сопровождается снижением содержания секреторного IgA, ИФН, лактоферрина и лизоцима – основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью [26]. В таком случае для облегчения отхождения мокроты из дыхательных путей необходимо назначение лекарственной терапии. Для фармакологической терапии кашля существует несколько групп препаратов. Это лекарственные средства, подавляющие кашель (препараты центрального действия), и мукоактивные препараты. Использование препаратов первой группы показано только при наличии сухого кашля, чаще всего при респираторных инфекциях возможно в первые 1–2 дня, когда имеется выраженный сухой кашель, для улучшения качества жизни. Назначение препаратов, влияющих на кашлевой центр, противопоказано при продуктивном кашле, так как в таком случае это может приводить к застою мокроты в дыхательных путях и способствовать развитию инфекционных осложнений [14]. Группа мукоактивных препаратов непосредственно влияет на свойства бронхиального секрета, его количество и вязкость. В связи с этим выделяют мукокинетики (отхаркивающие) – препараты, влияющие на золь-слой бронхиального секрета, следовательно, отвечающие за его подвижность. Группа муколитиков влияет на вязкость и эластичность секрета, то есть оказывает действие на его реологические свойства за счет геля-слоя. Третья группа – мукорегуляторы – оказывает непосредственно действие на продукцию бронхиального секрета.

Успех противокашлевой терапии в первую очередь зависит от своевременного диагностирования заболева-

ния и от правильной оценки особенностей кашля: характера бронхиального секрета (слизистый или гнойный), его количество и вязкость, степень отхождения. В случае, когда необходима эвакуация мокроты из дыхательных путей, необходимыми являются мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов за счет нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановления МЦК. Разжижение мокроты и снижение ее адгезивности облегчает отделение вязкого секрета и устраняет один из важных факторов бронхиальной обструкции, следовательно, уменьшает вероятность микробной колонизации дыхательных путей [26]. В таком случае оправдано назначение экспекторантов (отхаркивающих средств). Эта группа препаратов неоднородна, и содержит препараты прямого и непрямого (рефлекторного) действия. Лекарственные средства с прямым действием на слизистую оболочку дыхательных путей (солевые, щелочи, эфирные масла) вызывают гиперемия слизистой бронхов, стимулируют бронхиальные железы, в связи с чем золь-слой становится более жидким. Терапевтическая ценность этой группы неочевидна [14, 27]. Препараты прямого действия после всасывания в желудочно-кишечном тракте способны выделяться слизистой бронхов. Они раздражают афферентные волокна парасимпатического нерва и слизистой оболочки желудка, что рефлекторно возбуждает дыхательный центр. В результате происходит стимуляция бронхиальных желез, что, в свою очередь, приводит к повышению подвижности бронхиального секрета, уменьшению сопротивлению движения ресничек в перилиарном слое и способствует эвакуации мокроты [14, 27].

В амбулаторных условиях при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей оправдано назначение отхаркивающих средств. При этом в настоящее время врачи во всем мире все чаще обращают свое внимание на средства природного происхождения [28]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большинство больных целесообразно лечить препаратами растительного происхождения [29]. Однако большинство растительных препаратов не обладают широкой доказательной базой в отношении эффективности и безопасности [30]. Поэтому необходимо использовать стандартизованные фитопрепараты, созданные при помощи современных технологий, имеющие необходимый уровень безопасности и возможность их длительного применения без побочных явлений с сохранением терапевтической эффективности [30, 31]. 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 (при неправильном определении растения) [32]. 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. 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 [32, 33]. Среди препаратов растительного происхождения отхаркивающее действие оказывают тимьян, душица, термопсис, чабрец, корень алтея, корень солодки, корневища с корнями девясила, листья мать-и-мачехи, плюща, подорожника, эвкалипта и др. В каждом случае особенности оказываемого эффекта зависят от входящих в состав растений компонентов. Однако в целом действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, способствующие регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усиления моторной функции бронхов и повышения активности мерцательного эпителия [34].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ГЕДЕЛИКС®

Среди современных растительных отхаркивающих средств большой практический интерес представляют стандартизованные препараты, содержащие сухой экстракт листьев лекарственного плюща, известного с глубокой древности. Лекарственные свойства плюща были известны в медицине со времен Ибн Сина, который приписывал плющу и его отварам ранозаживляющие и противопаразитарные свойства. В 1949 г. A.J. Calabrese установлено, что сапонины плюща выщелачиваются проявляют высокую антибактериальную активность. В.Ф. Смычков и Н.Ф. Фаращук в 1975 г. обнаружили противовоспалительные свойства у сапонинов плюща колхидского. Основными биологически активными веществами, обуславливающими фармакологическую активность листьев и лекарственных средств из плюща, являются тритерпеновые сапонины [35]. Наибольшее количество исследований фармакологической активности извлечений из листьев плюща посвящено изучению их противокашлевого действия. Было установлено, что за бронхолитический и спазмолитический эффекты экстрактов из листьев плюща ответственен прежде всего α -хедерин, поскольку это действующее вещество повышает активность β_2 -адренорецепторов и тем самым запускает соответствующий каскад реакций [35, 36]. Одним из препаратов, содержащих экстракт листьев плюща и зарегистрированных на территории Российской Федерации, является Геделикс®. Благодаря своему составу он обладает несколькими эффектами: отхаркивающим, обусловленным секретолитическим и муколитическим действием, а также спазмолитическим. Секретолитический эффект достигается также благодаря алкалоиду эметину, который усиливает секрецию слизи из альвеол легких [26]. Помимо этого, листья плюща богаты витаминами А и Е, каротином, флавоноидами и гликозидом [26, 31, 32].

Многочисленные исследования показали эффективность Геделикса® при лечении заболеваний нижних дыхательных путей. В одном из обзоров был проведен

анализ 5 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность препаратов листьев плюща у детей с бронхиальной астмой. Согласно результатам исследований было доказано, что капли, содержащие экстракт листьев плюща, значительно превосходили плацебо в снижении сопротивления дыхательных путей по данным бодиплетизмографии [37].

В еще одном двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность и переносимость Геделикса® с референтным препаратом, также содержащим экстракт листьев плюща. В этом исследовании приняли участие 590 пациентов с острым бронхитом. Препарат дозировался в зависимости от возраста: в течение 7 ($\pm$ 1) дней взрослые и дети старше 10 лет получали 24 капли по 3 р. в сутки, дети от 4 лет до 10 лет – по 16 капель 3 р. в день, дети от 2 до 4 лет – по 12 капель в том же режиме. У всех пациентов оценивался общий балл степени тяжести бронхита (BSS). В обеих группах пациентов к концу лечения BSS снизился со значений 6,2–6,3 $\pm$ 1,2 примерно на 4,7–4,9 балла. Дополнительная оценка выраженности кашля, боли в груди во время кашля и одышки, оценка характера мокроты также показала улучшение в одинаковой степени в обеих группах лечения. Побочные явления наблюдались у 2,7% пациентов в каждой группе, но все они оказались несерьезными и не потребовали отмены препарата. По итогам исследования можно отметить, что статистически значимых различий в эффективности и профиле безопасности препарата Геделикс® и референтного препарата в лечении острого бронхита не было выявлено [38].

В 2011 г. был опубликован систематический обзор, который включал в себя 10 исследований, общая численность пациентов составила 17463 чел. В 7 исследованиях изучалась монотерапия препаратами плюща, остальные 3 исследования были посвящены исследованию комбинации плюща и тимьяна. Во всех исследованиях авторы пришли к выводу, что данные препараты существенно уменьшают выраженность проявлений острых респираторных инфекций верхних отделов дыхательных путей. Более чем у 17000 пациентов не было зарегистрировано тяжелых побочных эффектов. Аллергические реакции регистрировались менее чем в 0,5% случаев, при этом не упоминалось о тяжелой аллергической реакции по типу анафилаксии [39].

Вопрос безопасности приема лекарственного препарата, особенно у детей, всегда занимает важное место в клинических исследованиях. Так, эффективность и безопасность Геделикса® при лечении кашля и бронхита у детей оценивали в двух независимых открытых исследованиях с идентичным дизайном. 268 детей в возрасте от 0 до 12 лет получали препарат в течение 14 дней. В конце исследования основные оцениваемые симптомы, такие как ринит, кашель и вязкая мокрота, были слабо выражены или отсутствовали в 93, 94,2 и 97,7% случаев. Глобальный эффект был оценен как «хороший» или «очень хороший» в 96,5% случаев. Переносимость были признаны «хорошими» или «очень хорошими» у 99% (принимали сироп) и 100% (капли) пациентов по завер-

шении исследования. Было зарегистрировано пять нежелательных явлений, признанных несерьезными (1,9%) [40]. Данные исследования еще раз доказали, что экстракт листьев плюща в виде сиропа и капель от кашля является эффективным и безопасным средством для лечения кашля у детей.

Еще одно крупное постмаркетинговое исследование оценивало 9657 пациентов, из которых был 5181 ребенок с бронхитом (острым или хроническим воспалительным заболеванием бронхов). Пациенты лечились сиропом, содержащим экстракт сухих листьев плюща. После 7 дней терапии у 95% пациентов наблюдалось улучшение симптомов заболевания. Безопасность терапии была очень хорошей при общей частоте нежелательных явлений 2,1% (в основном желудочно-кишечные расстройства – 1,5%). Также это исследование показало, что дополнительное применение антибиотиков не повысило эффективность лечения, но увеличило относительный риск возникновения побочных эффектов на 26% [41].

Геделикс® является безрецептурным препаратом и доступен в таких формах: капли для приема внутрь (50 мл) и сироп (100 мл). Данный препарат может назначаться детям с 2 лет (капли для приема внутрь) или с рождения (сироп от кашля)¹. Длительность применения пре-

парата зависит от тяжести заболевания, но должна составлять не менее 7 дней. Кроме того, Геделикс® за счет отсутствия в составе спирта и сахара может применяться у детей с раннего возраста и у пациентов с сахарным диабетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Геделикс® пациентами как взрослого, так и детского возраста. Геделикс® как в форме сиропа, так и в каплях приводил к уменьшению кашля у большинства пациентов в срок 7–10 дней, что не требовало увеличения продолжительности терапии. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что Геделикс® сокращал длительность кашля, ускорял сроки выздоровления, снижал потребность в назначении дополнительных симптоматических средств. Препарат растительного происхождения Геделикс® также полностью отвечает требованиям безопасности и с успехом может быть применен у пациентов с явлениями острых респираторных заболеваний.



Поступила / Received 18.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021

Принята в печать / Accepted 13.10.2021

¹ Геделикс. Отхаркивающий препарат. KrewelMeuselbach. Режим доступа: <https://krewelmeuselbach.ru/gedeliks>.

Список литературы

1. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. *Кашель*. М.: МИА, 2013. 168 с.
2. Шиленкова В.В. Кашель с позиции оториноларинголога. *Медицинский Совет*. 2015;(15):84–88. Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/393?locale=ru_RU.
3. De Blasio F., Dicpinigaitis P.V., De Danieli G., Lanata L., Zanasi A. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *National Lib Med*. 2012;25(5):337–342. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771902>.
4. Булгакова В.А. Терапия кашля у детей с острыми респираторными инфекциями: как сделать обоснованный выбор. *Лечащий врач*. 2018;(9):46–49. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/09/15437080>.
5. Goldsobel A.B., Chipps B.E. Cough in the pediatric population. *J Pediatr*. 2010;156(3):352–358. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.004>.
6. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html>.
7. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61:1–24. <http://doi.org/10.1136/thx.2006.065144>.
8. Чучалин А.Г. (ред.) *Пульмонология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 800 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437872.html>.
9. Morice A. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(3):253–259. <https://doi.org/10.1006/pupt.2002.0352>.
10. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85–91. Available at: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2014_Cough%20-%20differential%20diagnosis%20and%20rational%20pharmacotherapy.pdf<https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
11. Чучалин А.Г., Халтаев Н.Г., Абросимов В.Н., Котляров С.Н., Мартынов А.В. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний. *Пульмонология*. 2010;(2):56–61. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-2-56-61>.
12. Денисов И.Н. *Кашель*. М.: Минздрав; 2015. 30 с. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashe1_2015.pdf.
13. Зайцев А.А. Кашель. *Клиническая геронтология*. 2015;(1–2):3–12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashe1/viewer>.
14. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. *Кашель*. М.: ГВК им. Н.Н. Бурденко; 2021. 84 с. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kashe1_Metodicheskie_rekomendacii_dla_vrachej.
15. Абросимов В.Н. Кашель иной этиологии: ДБХ, ГЭРБ, психогенный и лекарственный кашель, кашель у пожилых и онкологических пациентов. *Лечащий врач*. 2018. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/09/partners/15437137>.
16. Song W.-J., Chang Y.-S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does "cough hypersensitivity" aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3–13. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.1.3>.
17. Мизерницкий Ю.Л. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
18. Banner A.S. Cough: Physiology, evaluation and treatment (review). *Lung*. 1986;164:79–92. <http://doi.org/10.1007/BF02713631>.
19. Konietzko N. Der mukoziliare transport und dessen therapeutische beeinflussarbeit. *Atemwegs- und Lungen-Kr*. 1985;(11):145–150.
20. Зайцев А.А. Кашель: в фокусе протуссивная терапия. *РМЖ*. 2018;10(1):22–25. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/boleznidykhatelnnykh_putey/Kashely_vfokusyeh_protussivnaya_terapiya/.
21. Moore A., Hardner A., Grant C., Patel Sh., Irwin R. Clinically Diagnosing Pertussis-associated Cough in Adults and Children. *Chest J*. 2019;155(1):147–154. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.027>.
22. Footitt J., Johnston S.L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):108–113. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.12.022>.
23. Dicpinigaitis P.V., Colice G.L., Goolsby M.J., Rogg G.I., Spector S.L., Winther B. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough*. 2009;5:11. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-5-11>.
24. 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(1):1S–23S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
25. Dulfano M.J., Adler K.B. Physical properties of sputum. *Amer Rev Resp Dis*. 1975;112(3):341–347. Available at: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1975.112.3.341>.
26. Денисова А.Р. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
27. Мирошниченко Н.А., Митюк А.М., Рябинин В.А. Фитотерапия в комплексном лечении упорного кашля. *Медицинский совет*. 2016;(6):41–43. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1281/1241>.

28. Делягин В.М. Выбор терапии кашля (развитие по спирали). *Медицинский совет*. 2019;(11):60–66. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-60-66>.
29. Baxter K., Aikman K., Bloor R., Brayfield A., Cadart C., Fowle K. et al. *BNF for Children 2018–2019*. 1st ed. The Pharmaceutical Press; 2018. 1120 p.
30. Colalto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res*. 2018;32(3):413–425. <https://doi.org/10.1002/ptr.5977>.
31. Лазарева Н.Б., Карноух К.И. Фитопрепараты: современные возможности использования в терапии респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2020;(17):114–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-114-122>.
32. Князешская Н.П., Бобков Е.В. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):70–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.
33. Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry*. 2000;53(8):905–909. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00503-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00503-8).
34. Прожерина Ю. Растительные средства для лечения кашля: эффективность, доказанная веками. *Ремедиум*. 2019;(1):27–30. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-1-2-27-30>.
35. Брежнева Т.А., Самсонова Н.Д., Солодухина А.А., Полова М.Б., Сливкин А.И. Плющ обыкновенный и перспективы его использования в медицине. *Вестник ВГУ*. 2019;(1):127–141. Режим доступа: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
36. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
37. Hofmann D., Hecker M., Völz P. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma – a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 2003;10(2–3):213–220. <https://doi.org/10.1078/094471103321659979>.
38. Cwientek U., Ottillinger B., Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine*. 2011;18(13):1105–1109. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.014>.
39. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic Review of Clinical Trials Assessing the Effectiveness of Ivy Leaf (*Hedera Helix*) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
40. Schmidt M., Thomsen M., Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res*. 2012;26(12):1942–1947. <https://doi.org/10.1002/ptr.4671>.
41. Fazio S., Pouso J., Dolinsky D., Fernandez A., Hernandez M., Clavier G., Hecker M. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 2009;6(1):17–24. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.05.003>.
1. Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. *Cough*. M.: MIA, 2013. (In Russ.)
2. Shilenkova V.V. Cough from the position of otorhinolaryngologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(15):84–88. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/393?locale=ru_RU.
3. De Blasio F., Dicipinigitis P.V., De Danieli G., Lanata L., Zanasi A. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *National Lib Med*. 2012;25(5):337–342. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771902>.
4. Bulgakova V.A. Cough therapy in children with acute respiratory infections: how to make an informed choice. *Lechaschi Vrach*. 2018;(9):46–49. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/09/15437080>.
5. Goldsobel A.B., Chipps B.E. Cough in the pediatric population. *J Pediatr*. 2010;156(3):352–358. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.004>.
6. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html>.
7. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61:1–24. <http://doi.org/10.1136/thx.2006.065144>.
8. Chuchalin A.G. (ed.) *Pulmonology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437872.html>.
9. Morice A. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(3):253–259. <https://doi.org/10.1006/pupt.2002.0352>.
10. Zaytsev A.A., Okovityi S.V. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(12):85–91. (In Russ.) Available at: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2014_Cough%20-%20differential%20diagnosis%20and%20rational%20pharmacotherapy.pdf <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
11. Chuchalin A.G., Khaltaev N.G., Abrosimov V.N., Kotlyarov S.N., Martynov A.V. Evaluation of prevalence of respiratory symptoms and opportunities of spirometric screening for diagnosis of chronic pulmonary diseases. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2010;(2):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-2-56-61>.
12. Denisov I.N. *Cough*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2015. 30 p. (In Russ.) Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashel_2015.pdf.
13. Zaytsev A.A. Cough. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2015;(1–2):3–12. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashel/viewer>.
14. Zaytsev A.A., Okovityi S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov E.V. *Cough*. Moscow: The main military clinical hospital named after academichan N.N. Burdenko; 2021. p. 84. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodicheskie_rekomendacii_dla_vracej.
15. Abrosimov V.N. Cough of a different etiology: DVX, GERD, psychogenic and medicinal cough, cough in elderly and oncological patients. *Lechaschi Vrach*. 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437137>.
16. Song W.-J., Chang Y.-S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does “cough hypersensitivity” aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3–13. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.1.3>.
17. Mizernitskiy Yu.L. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
18. Banner A.S. Cough: Physiology, evaluation and treatment (review). *Lung*. 1986;164:79–92. <http://doi.org/10.1007/BF02713631>.
19. Konietzko N. Der mukoziliare transport und dessen therapeutische beeinflussarbeit. *Atemwegs- und Lungen-Kr*. 1985;(11):145–150.
20. Zaytsev A.A. Cough: in the focus of protous therapy. *RMJ*. 2018;10(1):22–25. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Kashely_vfokus_protussivnaya_terapiya/.
21. Moore A., Hardner A., Grant C., Patel Sh., Irwin R. Clinically Diagnosing Pertussis-associated Cough in Adults and Children. *Chest J*. 2019;155(1):147–154. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.027>.
22. Footitt J., Johnston S.L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):108–113. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.12.022>.
23. Dicipinigitis P.V., Colice G.L., Goolsby M.J., Rogg G.I., Spector S.L., Winther B. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough*. 2009;5:11. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-5-11>.
24. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., Boulet L.-P., Brame S.S., Brightling C.E. et al. Diagnosis and management of cough. Executive Summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):1S–23S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
25. Dulfano M.J., Adler K.B. Physical properties of sputum. *Amer Rev Resp Dis*. 1975;112(3):341–347. Available at: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1975.112.3.341>.
26. Denisova A.R. Approaches to the treatment of cough in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
27. Miroshnichenko N.A., Mityuk A.M., Ryabinin V.A. Phytotherapy in integrated treatment of persistent cough. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(6):41–43. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1281/1241>.
28. Delyagin V.M. Choice of therapy for coughing (spiral development). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(11):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-60-66>.
29. Baxter K., Aikman K., Bloor R., Brayfield A., Cadart C., Fowle K. et al. *BNF for Children 2018–2019*. 1st ed. The Pharmaceutical Press; 2018. 1120 p.
30. Colalto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res*. 2018;32(3):413–425. <https://doi.org/10.1002/ptr.5977>.
31. 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.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-114-122>.
32. Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in respiratory therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.
33. Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry*. 2000;53(8):905–909. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00503-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00503-8).

34. Prozherina J. Herbal medicine for cough: centuries-old efficacy. *Remedium*. 2019;(1):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-1-2-27-30>.
35. Brezhneva T.A., Samsonova N.D., Soloduhina A.A., Popova M.V., Slivkin A.I. Prospects of ivy's use in medicine. *Vestnik VGU = Bulletin of Voronezh state university*. 2019;(1):127–141. (In Russ.) Available at: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
36. Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. Combination herbal expectorants in pediatric practice. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
37. Hofmann D., Hecker M., Völz A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma – a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 2003;10(2–3):213–220. <https://doi.org/10.1078/094471103321659979>.
38. Cwientek U., Ottillinger B., Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine*. 2011;18(13):1105–1109. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.014>.
39. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic Review of Clinical Trials Assessing the Effectiveness of Ivy Leaf (*Hedera Helix*) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
40. Schmidt M., Thomsen M., Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res*. 2012;26(12):1942–1947. <https://doi.org/10.1002/ptr.4671>.
41. Fazio S., Pouso J., Dolinsky D., Fernandez A., Hernandez M., Clavier G., Hecker M. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 2009;6(1):17–24. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.05.003>.

Информация об авторе:

Липидус Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, nat_lap@mail.ru

Information about the author:

Natalya I. Lapidus, Cand. Sci. (Med.). Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nat_lap@mail.ru

Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме

С.Ю. Терещенко, <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, legise@mail.ru

М.А. Малинчик, <https://orcid.org/0000-0002-6350-8616>, seapearl1995@gmail.com

М.В. Смольникова✉, <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>, smarinv@yandex.ru

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

Резюме

Хронические заболевания органов дыхания относятся к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. В частности, бронхиальная астма (БА), характеризующаяся гиперреактивностью бронхов и различной степенью обструкции дыхательных путей, является причиной заболеваемости и смертности. Доступные на сегодня методы получения информации о наличии воспаления в дыхательных путях, таких как бронхоскопия и биопсия бронхов, инвазивны и затруднительны в повседневной клинической практике, особенно для детей и тяжелобольных пациентов. В связи с этим в последнее время наблюдается рост разработок неинвазивных методов диагностики респираторной системы, комфортных и безболезненных для испытуемых, в особенности детей, а также позволяющих контролировать воспалительные процессы в легких, оценивать тяжесть течения заболевания и наблюдать за процессом лечения. Наибольшее внимание привлекает конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ), являющийся источником различных биологических молекул, включая оксид азота (NO), лейкотриены, 8-изопростаган, простагландины и др., локально или системно связанных с болезненными процессами в организме. Особый интерес вызывает присутствие в КВВ цитокинов – специфических белков, вырабатываемых различными клетками организма, играющих ключевую роль в воспалительных процессах при БА и осуществляющих связь между клетками (цитокиновая сеть). Так, при использовании анализа КВВ становится возможным оценивать степень тяжести и уровень контроля детской БА. Кроме того, неинвазивность данного метода позволяет многократно использовать его для мониторинга легочных заболеваний даже самых маленьких пациентов, в т. ч. младенцев. Таким образом, область анализа метаболитов в КВВ растет, и, вероятно, в ближайшем будущем этот метод будет наиболее распространенным для диагностики заболеваний дыхательной системы как у детей, так и у взрослых.

Ключевые слова: конденсат выдыхаемого воздуха, бронхиальная астма, цитокины, воспаление, неинвазивная диагностика, дети

Для цитирования: Терещенко С.Ю., Малинчик М.А., Смольникова М.В. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме. *Медицинский совет*. 2021;(16):212–223. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-212-223>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inflammatory markers in exhaled breath condensate in bronchial asthma

Sergey Yu. Tereshchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, legise@mail.ru

Marina A. Malinchik, <https://orcid.org/0000-0002-6350-8616>, seapearl1995@gmail.com

Marina V. Smolnikova✉, <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>, smarinv@yandex.ru

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Chronic respiratory diseases are among the most common non-infection diseases. In particular, it is bronchial asthma (BA), characterized by bronchial hyperreactivity and varying degrees of airway obstruction that is the cause of morbidity and mortality. The methods available for the information about the presence of inflammation in the airways, such as bronchoscopy and bronchial biopsy to be obtained have currently been invasive and difficult in everyday clinical practice, especially for children and seriously ill patients. In this regard, recently there has been an increase in the development of non-invasive methods for diagnosing the respiratory system, being comfortable and painless for trial subjects, especially children, also providing the inflammatory process control in the lungs, the severity assessment and monitoring the treatment process. The exhaled breath condensate (EBC) is of great attention, which is a source of various biomolecules, including nitric oxide (NO), leukotrienes, 8-isoprostane, prostaglandins, etc., being locally or systemically associated with disease processes in the body. Of particular interest is the presence of cytokines in EBC, namely the specific proteins produced by various cells of the body that play a key role in inflammatory processes in AD and provide cell communication (cytokine network). Thereby, it becomes possible for the severity and control level of childhood bronchial asthma using only the EBC analysis to be assessed. In addition, the non-invasiveness of this method allows it to be reused for monitoring lung diseases of even the smallest patients, including infants. Thus, the field of metabolite analy-

sis in EBC has been developing and, in the near future, the given method is likely to be the most common for diagnosing the respiratory system diseases in both children and adults.

Keywords: exhaled breath condensate, bronchial asthma, cytokines, inflammation, non-invasive diagnostics, children

For citation: Tereshchenko S.Yu., Malinchik M.A., Smolnikova M.V. Inflammatory markers in exhaled breath condensate in bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):212–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-212-223>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современная педиатрическая пульмонология стремится своевременно диагностировать заболевания легких у детей разного возраста [1]. Исследование состояния респираторного тракта, а также характеристика местного воспаления имеют важное значение в диагностике, основой которой является персонализированный подход, включающий в себя оценку наличия и степени выраженности/контроля локального воспаления [2]. Этим и объясняется расширяющийся арсенал диагностических методов для оценки функций внешнего дыхания, а также для изучения биомаркеров состояния респираторного тракта.

К традиционным методам оценки внешнего дыхания относятся пневмотахометрия, спирометрия, а также различные тесты на выявление бронхиальной гиперреактивности и бронхолитические пробы для выявления обратимости вентиляционных нарушений. Данные методики имеют целый ряд ограничений: недостаточная кооперативность с пациентом, недостаточная чувствительность и специфичность и, к сожалению, возрастные ограничения. С появлением ультразвуковых технологий стало возможным проведение высокоточной спирометрии с минимальным риском инфицирования пациентов [1, 3].

Для характеристики локального воспаления в респираторной системе используется исследование клеточного состава секретов дыхательных путей, нелетучих медиаторов и маркеров воспаления. Это, в свою очередь, требует проведения методов различной степени инвазивности, таких как оценка бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), трахеального аспирата, изучение индуцированной мокроты и др. Данные методики хорошо стандартизованы, высокопроизводимы, но имеют ряд ограничений: требуют специальной подготовки персонала, имеют ограниченное использование в амбулаторной практике, их нельзя проводить повторно через короткий промежуток времени, а также имеют противопоказания к проведению у тяжелобольных детей. Даже такой малоинвазивный метод, как анализ индуцированной мокроты, может привести к бронхоконстрикции из-за ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия [2, 4].

В последнее время в педиатрической пульмонологии активно изучается возможность применения различных неинвазивных методов исследования локального воспаления респираторного тракта. К ним относится так называемый анализ выдыхаемого воздуха и его конденсата [2]. Этот метод открывает новые перспективы для исследования выдыхаемого воздуха, а также неинвазивной диагностики заболеваний органов дыхания [4].

Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) является продуктом небулизации турбулентным воздушным потоком тонкого слоя жидкости, непосредственно выстилающего эпителиальный слой дыхательных путей.

КОНДЕНСАТ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА И ПРЕИМУЩЕСТВА ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ АНАЛИЗОВ

Анализ КВВ является неинвазивным методом изучения состава жидкости в слизистой оболочке дыхательных путей и обладает потенциалом для оценки воспаления легких [5]. Метод получения и исследования КВВ фактически приравнивается к неинвазивной биопсии бронхов с возможностью всесторонней оценки состояния метаболизма и иммунного статуса респираторного тракта.

Анализ КВВ позволяет оценить активность воспаления в легких и уточнить состояние местного воспаления в дыхательных путях, а также оценить роль цитокинов в нем [4]. КВВ образуется из водяного пара, а в его состав входят аэрозольные частицы, в которых у здоровых людей обнаруживаются некоторые биомолекулы, включая лейкотриены, 8-изопропан, простагландины, перекись водорода, продукты, полученные из оксида азота, и ионы водорода. Определение селективных профилей биомаркеров заболеваний легких также может иметь диагностическое значение у пациентов с различными заболеваниями легких [5].

Впервые исследования по выявлению поверхностно-активных свойств КВВ были проведены в нашей стране Г.И. Сидоренко и др. в 1980-х гг.: ученые разработали устройство, собирающее конденсат при обычном дыхании человека, снизив до минимума загрязнение его слюной. Авторами были проведены исследования по идентификации летучих субстанций, в частности оксида азота [6]. Стремительное нарастание количества опубликованных работ в области изучения КВВ произошло с начала 2000-х гг., особенно после 2005 г., когда были опубликованы рекомендации Европейской респираторной ассоциации по стандартизации методических подходов сбора и анализа КВВ [7].

Метод анализа КВВ обладает рядом преимуществ перед другими способами оценки респираторной системы:

- Метод является полностью неинвазивным, что особенно важно для детей;
- Возможно использование в любом возрасте, включая новорожденных;
- Возможно использование у пациентов в состоянии любой тяжести, в т.ч. у детей с дыхательной недостаточностью (одышкой) и находящихся на искусственной вентиляции легких;

- Возможны неоднократные измерения в течение дня, до и после нагрузочных тестов;
- Метод позволяет оценить непосредственный локальный метаболический и иммунный профили респираторного тракта, в отличие системных маркеров, определяемых в периферической крови или в моче;
- Процедура сбора конденсата проводится при спокойном дыхании пациента, занимает всего 10–15 мин, физиологична и не ассоциирована с каким-либо воздействием на респираторный тракт, провоцирующим воспалительную реакцию и искажающим метаболическую картину (в отличие от бронхоскопии и метода индукции мокроты);
- Современные приборы позволяют собрать достаточное количество конденсата, чтобы одновременно оценить большое количество маркеров.

При этом у метода имеются и определенные недостатки:

- необходимость строгого соблюдения стандартизованных подходов (подробно изложены в рекомендациях Европейского респираторного общества);
- низкие концентрации биологически активных веществ вследствие разведения, что требует специальных методов хранения образцов и более точных аналитических методов [7].

Эталонные аналитические методы необходимы для предоставления убедительных доказательств присутствия некоторых медиаторов воспаления в КВВ и для их точной количественной оценки в этой биологической жидкости [5].

Впрочем, эти недостатки преодолимы. Для сбора КВВ должны строго соблюдаться рекомендации Европейской респираторной ассоциации (в отношении окружающей температуры, подготовки пациента и т. д.) и должно использоваться специально разработанное оборудование, которое позволяет:

- строго соблюдать рекомендации в отношении температуры коллектора;
- собирать достаточное количество КВВ без контаминации слюной;
- рассчитывать объем воздушного потока, прошедшего через конденсат с целью дальнейшей нормализации показателей по объему потока;
- уменьшить возможную абсорбцию биологических веществ полимерами воздушного контура.

Кроме того, необходимо анализировать пробы на достаточное содержание эпителиальной жидкости, степень разведения для нелетучих компонентов и наличие контаминации слюной путем определения в пробе протеина сурфактанта А (SP-A), мочевины и амилазы. Наконец, для повышения аналитической точности крайне желательны хранение образцов при низкотемпературных условиях (-80°C) и применение высокоточных методов с высокой чувствительностью, например использование мультиплексных систем с использованием проточной цитофлуориметрии. В НИИ медицинских проблем Севера (Красноярск) авторами проводятся исследования КВВ от детей с соблюдением указанных требований с использованием системы мультиплексного анализа MagPix (Luminex, USA). Нами получены первые результаты при

использовании чувствительной панели Human High Sensitivity T Cell 21 plex kit (Merck Millipore, USA) (данные не опубликованы).

К настоящему времени проведено большое количество исследований в отношении очень широкого спектра маркеров в КВВ при таких заболеваниях у взрослых и детей, как бронхиальная астма (БА) [8], обструктивные заболевания легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [9], рак легких [10], муковисцидоз [11] и др.

Основные усилия исследователей в отношении анализа КВВ до настоящего времени были сосредоточены на изучении таких параметров, как:

- pH полученной жидкости: было установлено, что снижение pH характерно для многих патологических процессов респираторного тракта, сопровождающихся кашлем, бронхиальной обструкцией, диспноэ и апноэ – БА, ХОБЛ, воздействия загрязняющих поллютантов, синдрома апноэ сна;
- метаболиты оксидативного стресса (перекись водорода, L-лактат, аденозин и продукты метаболического пути оксида азота): изучены достаточно подробно при многих заболеваниях, сопровождающихся острым и персистирующим воспалением и гипоксией; клиническое применение затруднено в связи с низкой специфичностью выявляемых изменений;
- метаболиты арахидоновой кислоты (лейкотриены, простагландины, тромбоксаны, 8-изопростан): изменения концентраций этих липидных медиаторов воспаления найдены при многих заболеваниях, однако указанные метаболиты часто были изменены при наличии персистирующего аллергического воспаления респираторного тракта;
- цитокиновый статус: большое количество цитокинов было идентифицировано в КВВ (интерлейкин (IL) 1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ , TGF- β , и TNF- α) у взрослых и детей в концентрациях около 50 пг/мл, однако их точная клиническая роль при отдельных респираторных нозологиях в настоящее время точно не установлена и является предметом изучения большого количества текущих исследовательских проектов.

УСТРОЙСТВА ДЛЯ СБОРА КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

Как уже отмечалось, интерес к КВВ связан прежде всего с простотой сбора информации практически в любых условиях. Сбор КВВ – это простая неинвазивная техника, требующая только тихого дыхания пациента через систему охлаждения выдыхаемого воздуха. Используя зажим для носа, пациент спокойно дышит в течение 10 мин через специальный мундштук с прикрепленной ловушкой для слюны и односторонним клапаном, отводя выдыхаемый поток воздуха через тефлоновую или полипропиленовую трубку внутри охлаждающего контейнера, в котором выдыхаемый воздух в виде капель превращается в КВВ [7, 12].

КВВ получают путем охлаждения выдыхаемого воздуха. В наше время для этого используют коммерческие

устройства: EcoScreen (VIASYS Healthcare device), RTube (Respiratory Research), ANACON (Biostec), а также устройства, непосредственно собранные в лабораториях (handmade). Большинство руководств по стандартизации методов получения конденсата рекомендуют получать его при спокойном дыхании, используя носовые зажимы, удаляя слюну, а также определяя температуру охлаждения и время сбора конденсата [13]. Коммерчески доступными устройствами являются EcoScreen, RTube и ANACON.

Устройство EcoScreen электрически охлаждает выдыхаемый воздух, проходящий через пластинчатую систему с двойным просветом из алюминия с покрытием PFTE. КВВ затем собирается в одноразовой полипропиленовой сборной чашке (приблизительно при -10°C). Устройство EcoScreen 1 широко использовалось в протоколах исследований. Однако в настоящее время оно не используется из-за ряда технических недостатков, в т. ч. из-за отсутствия ручного контроля температуры конденсации и требований к очистке устройства между последующими испытаниями [14]. Поэтому EcoScreen 1 был заменен устройством EcoScreen 2, которое позволяет фракционировать сбор КВВ из разных областей бронхиального дерева в два одноразовых полиэтиленовых пакета, так что конденсат мертвого пространства, который содержит биомаркеры, не имеющие клинического значения, может быть отброшен. EcoScreen 1 и 2 имеют большую массу (20 кг), и их сложно транспортировать. В настоящее время используется EcoScreen 2 (Jaeger Tonnie, Hoesberg, Germany). Этот конденсатор позволяет измерять ряд параметров дыхания при сборе КВВ и может быть подключен к пневмотахографу и компьютеру для их онлайн-регистрации [15]. Это устройство может быть полезно для изучения происхождения биомаркеров в отделах легких (дыхательные пути против альвеол).

RTube (Respiratory Research, Inc., Charlottesville, USA) – еще один коммерчески доступный конденсатор, который имеет преимущество портативности [16], может использоваться в домашних условиях: это особенно подходит для продольных исследований или когда требуется сбор нескольких образцов в день. Система одноразового сбора RTube состоит из большой секции тройника (из полипропилена (PP)), которая отделяет слюну от выдыхаемого воздуха, одностороннего клапана (из силиконовой резины) и трубки для сбора PP, которая охлаждается охлаждающей втулкой, расположенной вокруг. RTube был первоначально изготовлен для измерения pH в образцах КВВ, но его можно использовать для измерения других соединений [16]. Образец КВВ в полипропиленовой пробирке можно хранить в морозильной камере дома; доста-

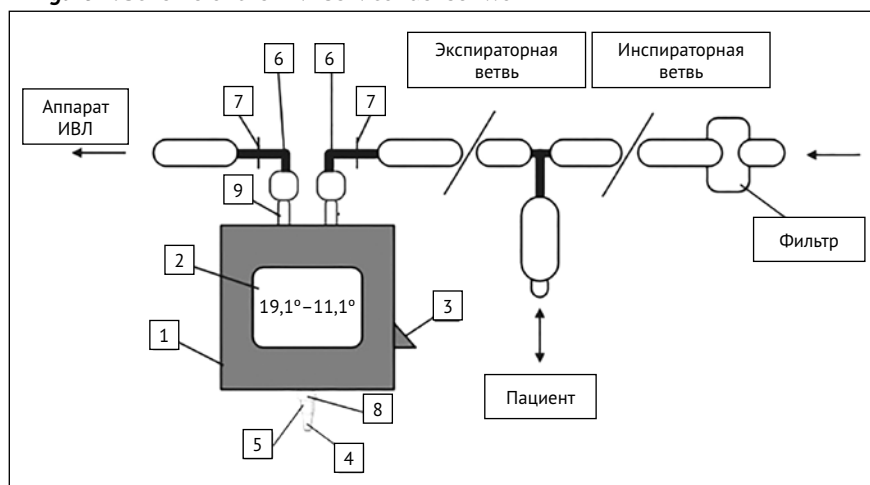
точный объем КВВ для измерения pH может быть собран всего за 1 мин [16]. Тем не менее RTube имеет некоторые ограничения, так как образцы КВВ необходимо доставить в лабораторию для биохимических анализов, а условия хранения в морозильной камере дома (-20°C) отличаются от тех, которые требуются для некоторых химически нестабильных медиаторов, которые необходимо хранить при -80°C [16]. Более того, по сравнению с RTube, сбор выдыхаемого воздуха с помощью EcoScreen позволяет собирать большие объемы и обнаруживать белковые и липидные медиаторы с большей чувствительностью, что может быть связано с различиями в температуре сбора.

Конденсатор ANACON (схема показана на рис. 1) использовался многими исследовательскими группами, особенно у пациентов с механической вентиляцией легких [12, 17]. Это конденсирующее устройство может быть прикреплено к ветви выдоха вентиляционного контура. Температура конденсации постоянно контролируется в пределах от -15°C до -5°C . Через 10 мин спокойного дыхания у взрослых пациентов собирают 1–3 мл КВВ. Продолжительность сбора варьируется от 10 до 30 мин, но может достигать и 60 мин [7].

Поскольку основной целью сбора КВВ является обнаружение соединений, поступающих из нижних дыхательных путей, необходимо исключение загрязнения образца медиаторами и белками, происходящими из слюны, полости рта и верхних дыхательных путей [18]. Загрязнения КВВ можно избежать с помощью различных методов, включая ловушку для слюны, трубку в форме лебедя, бикарбонат натрия (4,5%) для полоскания рта перед отбором проб и периодическое глотание субъектом во время сбора КВВ [7, 19]. Собранный КВВ должен подвергаться мгновенному анализу или храниться при -70°C . Продолжительность хранения определяется временем стабильности соответствующих химических соединений. Кроме того, следует избегать повторяющихся циклов замораживания-размораживания, поскольку эта процедура приводит к потере нестабильных химических соединений [20].

● **Рисунок 1.** Схема работы конденсатора ANACON

● **Figure 1.** Scheme of the ANACON condenser work



1 – корпус конденсатора; 2 – термометр; 3 – переключатель охлаждения; 4 – трубка для сбора КВВ; 5 – Y-образный патрубок; 6 – эластомерные соединители; 7 – адаптер; 8 – трубки конденсации.

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АСТМЕ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

БА является комплексным хроническим воспалительным заболеванием с вовлечением многих структурных клеток и клеток воспаления с высвобождением медиаторов воспаления и, как результат, патофизиологических изменений. Анализ КВВ является все более используемым и многообещающим методом в исследованиях патогенеза БА, поскольку в КВВ можно измерить большое количество медиаторов воспаления. Это простой, хорошо переносимый и безопасный метод, в т. ч. у детей с тяжелой формой астмы, и он выполнен у 100% детей старше 4 лет.

Для анализа КВВ доступны различные методы, позволяющие детектировать разные соединения. Коммерческие наборы ELISA имеют низкую чувствительность и специфичность, так как они не ориентированы на обнаружение соединений в чрезвычайно низких концентрациях, выявленных в КВВ. Кроме того, сам КВВ не является подходящей матрицей для таких коммерческих наборов [21]. В связи с этим зачастую используются и другие традиционные методы, включая спектрофотометрию, спектрофлуориметрию, ферментативные методы, а также методы иммуноанализа, такие как радиоиммуноанализ (RIA), иммунные сенсоры и множественный иммуноанализ (мультиплекс) [5, 22, 23].

Однако анализ, основанный на таких методах, должен быть подтвержден использованием таких аналитических методов, как масс-спектрометрия и высокоэффективная жидкостная хроматография, способных обеспечить количественный анализ соединений КВВ [6]. Недавно введенные методы, такие как двухмерный электрофорез в белковых гелях с последующим хроматографическим протеомным микроанализом, способны обеспечить как качественный, так и количественный анализ КВВ. Современные хроматографические методы включают газовую хроматографию (ГХ), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), масс-спектрометрию (МС) и комбинации вышеуказанных методов [24, 25]. Кроме этого, лиофилиз, который требует высыхания образца, достигаемого путем охлаждения, обеспечивает концентрацию как летучих, так и полунлетучих соединений, а также удаление летучих соединений, таких как аммиак (NH_3) [26]. Лيوфилизированный КВВ дает 20-кратную концентрацию биомаркеров по сравнению с другими методами, упомянутыми выше [21].

В последние годы список медиаторов, которые можно определить в КВВ, неуклонно растет [1, 13, 27]. КВВ может содержать как летучие соединения, например NO , так и тяжелые нелетучие вещества, такие как белки, медиаторы воспаления, цитокины, оксиданты, H_2O_2 , нитраты, нитриты и др. [27, 28]. Как известно, КВВ не содержит клеток, но, несмотря на это, в его составе присутствуют различные биологически активные вещества, продуцируемые клеточными элементами слизистой оболочки дыхательных путей, причем в большом количестве. К тому же в КВВ исследуются различные мутации ДНК [29].

Были также выделены некоторые источники происхождения компонентов КВВ в дыхательной системе: альвеолярная мембрана ответственна за продукцию белков сурфактантов, центральные и периферические дыхательные пути – за простагландины и цитокины (рис. 2). Однако точный вклад различных отделов респираторной системы в КВВ требует дальнейшего изучения.

Отбор проб КВВ выполняется с тремя основными целями:

- 1) узнать больше о патологических механизмах заболеваний дыхательных путей путем выявления изменений в уровнях медиаторов;
- 2) узнать больше о составе жидкости дыхательных путей;
- 3) использовать определенные медиаторы в качестве выделяемых биомаркеров заболеваний дыхательных путей.

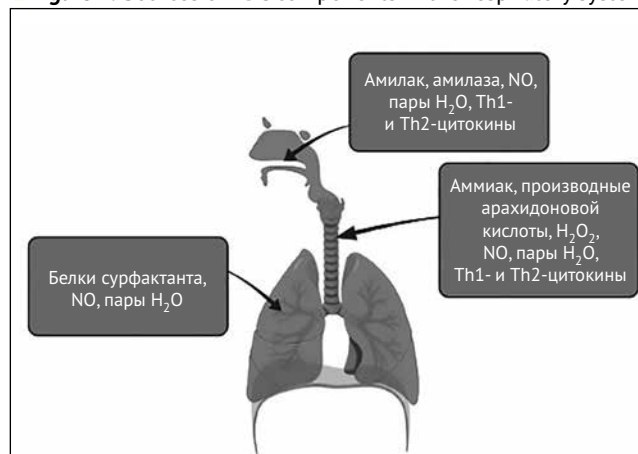
Пероксид водорода

Различные маркеры воспаления, присутствующие в КВВ, были исследованы в качестве возможных биомаркеров активности БА. Наиболее изученным маркером является перекись водорода (H_2O_2), которая образуется после превращения супероксидных анионов O_2^- в H_2O_2 с помощью фермента супероксиддисмутазы и может высвобождаться как из воспалительных, так и из структурных клеток [30, 31]. H_2O_2 – летучая молекула и в КВВ нестабильна, поэтому ее следует быстро замораживать после сбора и хранить при -70°C до определения концентрации пероксида. Одними из вариантов решения проблемы нестабильности являются добавление реагентов для анализа сразу после сбора КВВ и хранение стабильного продукта реакции в замороженном виде вплоть до измерения [32].

Как и у взрослых, уровни H_2O_2 у детей повышаются в КВВ со стабильной астмой по сравнению со здоровыми контролями [33]. Важно отметить, что уровни H_2O_2 коррелировали с клиническими симптомами и были ниже у детей, получавших противовоспалительные препараты [32]. Следовательно, представляется, что H_2O_2 в выдыхаемом воздухе может быть простым и полезным биомаркером воспаления дыхательных путей у детей и взрослых, страдающих астмой, особенно при мониторинге лечебного действия противовоспалительных препаратов.

● **Рисунок 2.** Источники компонентов КВВ в дыхательной системе

● **Figure 2.** Sources of EBC components in the respiratory system



Нитротирозин

Другие медиаторы воспаления также привлекли внимание в качестве полезных биомаркеров у пациентов с астмой. T. Hanazawa et al. сравнили в КВВ уровни нитротирозина, стабильного конечного продукта окисления пероксинитрита, у пациентов с астмой [34]. Пациенты имели легкую, умеренную (при вдыхании кортикостероида) или тяжелую (при пероральном приеме кортикостероида) астму. Уровни выдыхаемого нитротирозина были повышены у пациентов с кортикостероидной, легкой формой астмы по сравнению с контрольными субъектами, но не у пациентов с умеренной или тяжелой формами астмы, получавших терапию кортикостероидами [35].

Изопростаны

Изопростаны, соединения, которые в основном образуются в результате неферментативного перекисного окисления мембранных фосфолипидов (арахидоновой кислоты) во время окислительного стресса, также были исследованы как биомаркеры воспаления в КВВ у пациентов с астмой [36, 37]. Они относительно стабильны и специфичны для перекисного окисления липидов, что делает их потенциально надежными биомаркерами для окислительного стресса. Исследование, проведенное на пациентах с легкой, средней или тяжелой формами астмы, выявило повышенные уровни 8-изопростана по сравнению с нормальными добровольцами. Более чувствительным и специфичным методом анализа изопростана в КВВ является газовая хроматография [38].

Лейкотриены

Хорошо известно, что лейкотриены играют важную роль в патофизиологии астмы, в частности вызывая сокращение гладких мышц дыхательных путей, утечку микрососудов и гиперсекрецию слизи. Cys-LT (лейкотриен (LT) C₄, LTD₄, LT₄) высвобождаются из воспалительных клеток дыхательных путей, в частности тучных клеток и эозинофилов, и играют роль в воспалении астматических дыхательных путей. Исследования показывают повышенный уровень цистеинил-лейкотриенов и LT_{B4} в КВВ у пациентов с астмой по сравнению со здоровыми контролями [34]. Уровень лейкотриенов повышается с тяжестью астмы. Кроме того, повышенная концентрация Cys-LT, обнаруженная во время обострений у детей-астматиков, значительно снижается после лечения преднизолоном [39].

Эотаксин и RANTES

Эозинофилия дыхательных путей считается центральным событием в патогенезе астмы. Эотаксин и RANTES играют ключевую роль в селективном накоплении эозинофилов в дыхательных путях и, следовательно, в их активации и дегрануляции [40]. Уровни эотаксина были выше в жидкости БАЛ, мокроте и КВВ, полученных от астматиков, чем в здоровых контролях [41]. Уровни эотаксина-1 были повышены у пациентов с нестабильной астмой, лечившихся ингаляционными кортикостероидами (ICS), по сравнению со стабильными пациентами, лечившимися ICS и страдающими стероидной астмой [41].

RANTES – биомаркер, который отслеживает активность БА и, следовательно, может предсказать клинический исход. Уровни RANTES в КВВ у пациентов с астмой выше, чем у здоровых людей. У пациентов с нестабильной астмой уровни RANTES значительно выше, чем у пациентов, не получающих стероиды, и у пациентов, получающих ICS, со стабильной астмой [42]. Авторы предположили, что у больных астмой легкой и средней степени тяжести, получавших ICS, уровень RANTES значительно ниже по сравнению с пациентами с легкой аллергической астмой, не получающими стероиды. Это может свидетельствовать о положительном эффекте лечения ICS в подавлении RANTES в дыхательных путях. Выражение RANTES достоверно коррелировало с процентным значением FEV₁ и значениями сопротивления дыхательных путей [38].

Матриксная металлопротеиназа-9

Ремоделирование дыхательных путей характерно для астмы, и данные, полученные от взрослых пациентов с астмой, позволили выявить физиологические различия как в эпителиальных клетках бронхов, так и в клетках гладких мышц дыхательных путей, что позволяет предположить, что ремоделирование дыхательных путей происходит в воспалительных клетках. Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), отвечающая за ремоделирование дыхательных путей, происходит из различных воспалительных клеток, таких как эпителиальные клетки бронхов, тучные клетки, эозинофилы и макрофаги и особенно нейтрофилы [43, 44]. Уровни MMP-9 в образцах КВВ, полученных от пациентов с атопической и неатопической астмой, оказались схожими, что свидетельствует о том, что уровень повреждения дыхательных путей существенно не отличается у пациентов с атопической и неатопической астмой.

Цитокины

Цитокины действуют подобно мессенджерам как внутри иммунной системы, так и между ней и другими системами организма, образуя интегрированную сеть. Было показано, что комплексная сеть воспалительных цитокинов и хемокинов играет ведущую роль в медиации, усилении и продолжении процессов повреждения легких [45]. Концентрация цитокинов, как и других медиаторов воспаления, опосредована генетическим полиморфизмом. Отдельные аллельные варианты генов цитокинов, локализованные в кодирующей или промоторной зоне, и их генотипы ассоциированы не только с уровнем продукции цитокинов, но и с развитием целого ряда патологий, включая БА [46, 47].

IL-4 является ключевым цитокином, продуцируемым клетками CD4⁺ Th₂, тучными клетками и базофилами. Этот цитокин участвует в патогенезе аллергических заболеваний и в ремоделировании дыхательных путей и стимуляции клеток, продуцирующих слизь, его сверхэкспрессия в легких вызывает эозинофильное воспаление без гиперреактивности дыхательных путей [48–50]. Повышение уровня IL-4 в КВВ, преимущественно сопровождаемое

увеличением количества Th2-клеток в дыхательных путях, связано с тяжестью астмы у детей [51]. Таким образом, IL-4 является полезным биомаркером для выявления тяжелой астмы наряду с другими маркерами воспаления, такими как INF- γ , IL-5 и колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF).

Схожими с IL-4 функциями обладает IL-13, который представляет собой Th2-связанный цитокин, регулирующий воспалительные и иммунные процессы в организме, а также стимулирующий выработку В-клеток и IgE [52, 53]. N. Makieieva et al. обнаружили, что у детей с повторяющимися хрипами концентрация IL-13 в KBB была увеличена по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы [54].

IL-6 является плейотропным цитокином, оказывает регуляторное воздействие на рост многих клеток и участвует в активации, росте и дифференцировке Т-клеток. IL-6 является типичным провоспалительным цитокином, который, как было установлено, связан с различными воспалительными состояниями или заболеваниями [55]. Уровень IL-6 в сыворотке у пациентов с астмой значительно выше, чем у контрольных субъектов. Повышенный уровень IL-6 предполагает, что местные воспалительные процессы могут играть роль в повышении уровня IL-6 у пациентов с астмой. E. Bucchioni et al. (2003) показали значительное повышение уровня IL-6 в KBB у пациентов с БА по сравнению со здоровыми субъектами. Это может отражать воспаление дыхательных путей и местные воспалительные эффекты цитокина при ХОБЛ или астме [56].

IL-8, также называемый активирующим нейтрофилы белком 1 (NAP-1), выполняет основные функции в качестве хемоаттрактанта и активатора нейтрофилов [57]. В ходе некоторых исследований выяснилось, что уровни IL-8 в образцах KBB у детей с атопической и неатопической астмой показали небольшую разницу между группами, но статистически значимые отличия коснулись астматических и контрольных групп [58].

IL-17A принимает активное участие в патогенезе астмы. Этот цитокин контролирует накопление нейтрофилов, секрецию слизи, мобилизацию макрофагов и реактивность гладких мышц дыхательных путей. K. Matsunaga et al. опубликовали исследование концентраций белка IL-17A в KBB у пациентов с астмой и здоровых контрольных субъектов. Субъекты были некурящими и не получали лечение глюкокортикоидами. В соответствии с большинством исследований образцов БАЛ и мокроты результаты показали, что белок IL-17A умеренно повышен у пациентов с легкой формой астмы по сравнению со здоровыми контрольными субъектами. Особый интерес представляет увеличение IL-17A у этих пациентов с астмой, связанное с соответствующим увеличением IL-8, TNF- α и tGF- β , цитокинами, которые связаны с мобилизацией нейтрофилов и клеток Th17. Также представляет интерес тот факт, что не была выявлена тенденция к корреляции между концентрацией выдыхаемого IL-17A и обструкцией дыхательных путей у пациентов с астмой [42, 59].

IL-33 и TSLP были обнаружены в KBB в количествах, превышающих половину предела обнаружения как

у пациентов с астмой, так и у здоровых людей. И IL-33, и TSLP относятся к группе цитокинов, полученных из эпителия. Результаты показывают, что эти два цитокина присутствуют в KBB у пациентов с БА, и это является стабильным признаком независимо от уровня контроля астмы (контролируемого или неконтролируемого). Оба эпителиальных цитокина являются важными активаторами аллергического воспаления и терапевтическими мишенями при лечении астмы. IL-33 экспрессируется в эпителиальных барьерных тканях. Было показано, что вскоре после воздействия аллергенов или других вредных стимуляторов, таких как загрязняющие вещества или инфекции, IL-33 индуцирует продукцию цитокинов Th2 врожденными лимфоидными клетками группы 2 и вызывает аллергическое воспаление. Благодаря этому ответу IL-33 также называют аларминцитокином. Не было обнаружено различий в уровнях анализируемых цитокинов в KBB между пациентами с контролируемой и неконтролируемой астмой. Эти данные удивительны, учитывая, что во время обострения астмы вызванное риновирусом воспаление зависит от IL-33. Уровни медиаторов IL-33 и TSLP в KBB не коррелируют с их сывороточными уровнями, что свидетельствует о том, что локальная эпителиальная реакция не зависит от системной реакции [60].

Цитокины, включая IL-1 β [61, 62], фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [42, 61, 62], IL-4 [42, 49, 63], IL-5 [64], IL-6 [62], IL-8 [42, 62], IL-10 [62, 63], IL-12p70 [62], интерферон- γ (IFN- γ) [49, 63], были обнаружены в KBB у пациентов с астмой различной степени тяжести. Однако концентрации цитокинов обычно близки к пределу обнаружения ELISA. При таких концентрациях аналитическая изменчивость высока и достоверность данных сомнительна. Как и в случае других иммуноанализов, из-за различий в составе буфера для анализа и KBB могут играть роль матричные эффекты [49, 56, 63].

При использовании матрицы мембранных белков на основе хемилюминесценции были обнаружены повышенные уровни экспрессии IL-4, IL-8, IL-17, TNF- α , RANTES, IFN- γ -индуцируемого белка 10, трансформирующего фактора роста- β и воспалительного белка макрофагов 1 α и 1 β в KBB у стероидных пациентов с астмой [42].

В одном из исследований С.М.Н.Т. Robroeks et al. ключевым моментом являются высокие показатели обнаружения цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-18, IFN- γ , TNF- α), хемокинов (MIP1 α (CCL3), MIP, эотаксина (CCL11), RANTES (CCL5), IP-10 (CXCL10), IL-8 (CXCL8), MCP1) и растворимых молекул адгезии (sICAM, sVCAM) в KBB с использованием сочетания оптимизированного стеклянного конденсатора и мультиплексного иммуноанализа [63]. Частота обнаружения была близка к 100% для всех воспалительных медиаторов, за исключением эотаксина (CCL11) и RANTES (CCL5). В соответствии с патофизиологией астмы большинство медиаторов были увеличены у детей с астмой по сравнению с контрольной группой. Успешные оценки воспалительных медиаторов в KBB в данном исследовании могут быть следствием двух факторов: использования метода чувствительного анализа

(мультиплексный иммуноанализ) и сбора КВВ со стеклянным конденсатором. Удалось обнаружить повышенные уровни IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 и IFN- γ у детей с БА. Клетки гладких мышц дыхательных путей секретируют ряд хемокинов, включая MCP, IL-8 (CXCL8) и RANTES (CCL5), и способны рекрутировать и удерживать тучные клетки. Повышенные уровни MCP, IL-8 (CXCL8), RANTES (CCL5) и MIP1a (CCL3) наблюдались в образцах БАЛ пациентов с аллергической астмой, и точно так же повышенные уровни этих медиаторов были обнаружены и в КВВ [63].

С помощью проточной цитометрии IL-2, IL-4, IFN- γ и IL-10 были обнаружены соответственно только в 16, 16, 11 и 9% всех образцов у пациентов с астмой в КВВ с концентрациями, близкими к пределу обнаружения анализа [60]. С использованием мультиплексного иммуноанализа с флуоресцентными гранулами (цитометрическая матрица гранул) было выявлено, что у пациентов в КВВ с острым повреждением легких повышены уровни IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α и IL-12p70 по сравнению со здоровыми пациентами [62].

L. Brunetti et al. провели исследование по оценке выдыхаемой концентрации цитокинов, продуцируемых Th1, Th2- и T-регуляторными клетками, у детей-астматиков. Было выяснено, что соотношение IL-4/IFN- γ значительно выше у детей с астмой по сравнению с контрольной группой, и также было отмечено, что это соотношение снизилось у пациентов с астмой после применения ингаляционных кортикостероидов. Наблюдалось и увеличение уровней выдыхаемого IL-10 у детей с астмой по сравнению с контрольной группой. IL-10 значительно не увеличился после лечения стероидами. Эти данные свидетельствуют о том, что уровни IL-10 в КВВ отличаются у пациентов с астмой по сравнению со здоровыми детьми, но они являются нечувствительными маркерами при мониторинге терапии с помощью ICS [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре данные показывают, что исследование КВВ позволяет в любое время получить информацию о патологии легких, не проникая в организм. Преимуществами этого метода являются простота и воспроизводимость, компактность и возможность орга-

низации в любых поликлиниках и даже в домашних условиях, сравнение изменений с обнаруженными при использовании традиционных методов (БАЛЖ, индуцированная мокрота), безопасность для слизистой бронхов, отсутствие фактора разведения, имеющих место при проведении бронхоскопии и БАЛ, возможность получения результата при спонтанном дыхании и при механической вентиляции легких, а также доступность для пациентов любого возраста.

К имеющимся на сегодняшний день недостаткам этого метода относится прежде всего отсутствие стандартной методики сбора КВВ, поскольку нет гарантии, что во время конденсации выдыхаемых паров с образующихся капелек жидкости происходит испарение воды. Для правильного получения КВВ аппарат для его сбора следует испытывать с помощью аэрозольных растворов, содержащих известные концентрации определяемых веществ. Требуется уточнения и вопрос, из какого именно отдела нижних дыхательных путей происходят аэрозольные частицы. Перечисленные недостатки в исследовании КВВ устранимы. Они указывают на направление будущих разработок этого метода.

БА является одним из самых частых бронхолегочных заболеваний человека во всех возрастных группах. Прогресс в изучении патогенеза БА привел к пониманию значения в развитии заболевания двух факторов – воспаления и гиперреактивности бронхов. Возможность мониторинга указанных составляющих патологического процесса у больных БА неодинакова. Поэтому для оценки состояния больных БА может быть исследован КВВ, который является практически единственным неинвазивным методом исследования для изучения выраженности воспаления при БА, хорошо переносится пациентами, проводится в течение 10 мин и не требует больших материальных затрат, а также содержит различные медиаторы воспаления, играющие огромную роль в патогенезе БА.

Авторы надеются, что представленная систематизация современных данных об анализе метаболитов в КВВ вызовет интерес у широкого круга педиатров, иммунологов и клиницистов и будет способствовать дальнейшему прогрессу в этой области исследований.



Поступила / Received 03.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2021

Принята в печать / Accepted 02.09.2021

Список литературы

1. Лукина О.Ф. Современные методы исследования функции легких у детей. *Лечащий врач*. 2003;(3):32–34. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/03/4530142>.
2. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). *Пульмонология*. 2002;(2):57–64. Режим доступа: https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2113?locale=ru_RU.
3. Савельев Б.П., Ширяева И.С. *Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2001. 232 с. Режим доступа: <https://www.combook.ru/product/10027252/>.
4. Фурман Е.Г., Корюкина И.П. *Бронхиальная астма у детей: маркеры воспаления и состояние функции внешнего дыхания*. Пермь; 2010. 183 с.
5. Montuschi P. Analysis of Exhaled Breath Condensate in Respiratory Medicine: Methodological Aspects and Potential Clinical Applications. *Ther Adv Respir Dis*. 2007;1(1):5–23. <https://doi.org/10.1177/1753465807082373>.
6. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха (новый способ исследования функций легких). *Терапевтический архив*. 1980;(3):65–68.
7. Horváth I., Hunt J., Barnes P.J., Alving K., Antczak A., Baraldi E. et al. Exhaled Breath Condensate: Methodological Recommendations and Unresolved Questions. *Eur Respir J*. 2005;26(3):523–548. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00029705>.
8. Thomas P.S., Lowe A.J., Samarasinghe P., Lodge C.J., Huang Y., Abramson M.J. et al. Exhaled Breath Condensate in Pediatric Asthma: Promising New Advance or Pouring Cold Water on a Lot of Hot Air? A Systematic Review. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(5):419–442. <https://doi.org/10.1002/ppul.22776>.
9. Tateosian N.L., Costa M.J., Guerrieri D., Barro A., Mazzei J.A., Chuluyan H.E. Inflammatory Mediators in Exhaled Breath Condensate of Healthy Donors And Exacerbated COPD Patients. *Cytokine*. 2012;58(3):361–367. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2012.03.006>.

10. Chen X., Bracht J.R., Goldman A.D., Dolzhenko E., Clay D.M., Swart E.C. et al. The Architecture of a Scrambled Genome Reveals Massive Levels of Genomic Rearrangement during Development. *Cell*. 2014;158(5):1187–1198. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.034>.
11. Colombo C., Faelli N., Tirelli A.S., Fortunato F., Biffi A., Claut L. et al. Analysis of Inflammatory and Immune Response Biomarkers in Sputum and Exhaled Breath Condensate by a Multi-Parametric Biochip Array in Cystic Fibrosis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(2):423–432. <https://doi.org/10.1177/039463201102400215>.
12. Czebe K., Barta I., Antus B., Vallyon M., Horvath I., Kullmann T. Influence of Condensing Equipment and Temperature on Exhaled Breath Condensate pH, Total Protein and Leukotriene Concentrations. *Respir Med*. 2008;102(5):720–725. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.013>.
13. Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В., Кудрявцев В.В., Чучалин А.Г. Стандартизация преаналитического этапа исследования конденсата выдыхаемого воздуха. *Пульмонология*. 2006;(2):53–55. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1437/1535>.
14. Carter S.R., Davis C.S., Kovacs E.J. Exhaled Breath Condensate Collection in the Mechanically Ventilated Patient. *Respir Med*. 2012;106(5):601–613. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.003>.
15. Montuschi P., Ragazzoni E., Valente S., Corbo G., Mondino C., Ciappi G., Ciabattini G. Validation of 8-Isoprostane and Prostaglandin E₂ Measurements in Exhaled Breath Condensate. *Inflamm Res*. 2003;52(5):502–507. <https://doi.org/10.1007/s00011-003-1212-6>.
16. Hunt J. Exhaled Breath Condensate: An Evolving Tool for Non-Invasive Evaluation of Lung Disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;(110):28–34. <https://doi.org/10.1067/jmai.2002.124966>.
17. Romero P.V., Rodriguez B., Martinez S., Canizares R., Sepulveda D., Manresa F. Analysis of Oxidative Stress in Exhaled Breath Condensate from Patients with Severe Pulmonary Infections. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(3):113–119. (In Spanish). [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(06\)60128-6](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(06)60128-6).
18. Zakrzewski J.T., Barnes N.C., Costello J.F., Piper P.J. Lipid Mediators in Cystic Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(3):779–782. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.3.779>.
19. Rosias P.P.R., Dompeling E., Hendriks H.J.E., Heijmans J.W.C.M., Donckerwolcke R.A.M.G., Jobis A.Q. Exhaled Breath Condensate in Children: Pearls and Pitfalls. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(1):4–19. <https://doi.org/10.1046/j.0905-6157.2003.00091.x>.
20. American Thoracic Society. Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide in Adults and Children – 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912–930. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>.
21. Gessner C., Scheibe R., Wötzel M., Hammerschmidt S., Kuhn H., Engelmann L. et al. Exhaled Breath Condensate Cytokine Patterns in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med*. 2005;99(10):1229–1240. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.02.041>.
22. Effros R.M., Peterson B., Casaburi R., Su J., Dunning M., Torday J. et al. Epithelial Lining Fluid Solute Concentrations in Chronic Obstructive Lung Disease Patients Andnormal Subjects. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1286–1292. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00362.2005>.
23. Montuschi P. (ed.). *New Perspectives in Monitoring Lung Inflammation. Analysis of Exhaled Breath Condensate*. Boca Raton: CRC Press; 2004. 232 p. <https://doi.org/10.3109/9780203022153>.
24. Janicka M., Kot-Wasik A., Kot J., Namiesnik J. Isoprostanes-Biomarkers of Lipid Peroxidation: Their Utility in Evaluating Oxidative Stress and Analysis. *Int J Mol Sci*. 2010;11(11):4631–4659. <https://doi.org/10.3390/ijms11114631>.
25. Glowacka E., Jedynak-Wasowicz U., Sanak M., Lis G. Exhaled Eicosanoid Profiles in Children with Atopic Asthma and Healthy Controls. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(4):324–335. <https://doi.org/10.1002/ppul.22615>.
26. Effros R.M., Casaburi R., Su J., Dunning M., Torday J., Biller J., Shaker R. The Effects of Volatile Salivary Acids and Bases on Exhaled Breath Condensate pH. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(4):386–392. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1059OC>.
27. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of Some Pulmonary Diseases in Exhaled Breath. *Biomarkers*. 2002;7(1):1–32. <https://doi.org/10.1080/13547500110104233>.
28. MacGregor G., Ellis S., Andrews J., Imrie M., Innes A., Greening A.P., Cunningham S. Breath Condensate Ammonium Is Lower in Children with Chronic Asthma. *Eur Respir J*. 2005;(26):271–276. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00106204>.
29. Carpanzano G.E., Palladino G.P., Gramiccioni C., Barbaro M.P.F., Martinelli D. Exhaled ERCC1 and ERCC2 Microsatellite Alterations in NSCLC Patients. *Lung Cancer*. 2010;68(2):305–307. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.01.020>.
30. Culpitt S.V., Russell R.E.K. The Measurement of Hydrogen Peroxide in Airway Disease. *Eur Respir Rev*. 1999;(68):246–248.
31. Conner G.E., Salathe M., Forteza R. Lactoperoxidase and Hydrogen Peroxide Metabolism in the Airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(12–2):57–61. <https://doi.org/10.1164/rccm.2206018>.
32. Dohlman A.W., Black H.R., Royall J.A. Expired Breath Hydrogen Peroxide Is a Marker of Acute Airway Inflammation in Pediatric Patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(4–1):955–960. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.4.Pt.1.955>.
33. Jobis Q., Raatgeep H.C., Hermans P.W., de Jongste J.C. Hydrogen Peroxide in Exhaled Air Is Increased in Stable Asthmatic Children. *Eur Respir J*. 1997;(10):519–521. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/10/3/519.long>.
34. Hanazawa T., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased Nitrotyrosine in Exhaled Breath Condensate of Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4–1):1273–1276. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9912064>.
35. Hunt J., Byrns R.E., Ignarro L.J., Gaston B. Condensed Expirate Nitrite as a Home Marker for Acute Asthma. *Lancet*. 1995;346(8984):1235–1236. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92947-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92947-9).
36. Roberts L.J., Morrow J.D. The Isoprostanes: Novel Markers of Lipid Peroxidation and Potential Mediators of Oxidant Injury. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*. 1995;(23):219–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7732838/>.
37. Morrow J.D., Awad J.A., Boss H.J., Blair I.A., Roberts L.J. Non-Cyclooxygenase-Derived Prostanoids (F2-Isoprostanes) Are Formed *in situ* on Phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(22):10721–10725. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.22.10721>.
38. Montuschi P., Corradi M., Ciabattini G., Nightingale J., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased 8-Isoprostane, A Marker of Oxidative Stress, in Exhaled Condensate of Asthma Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):216–220. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.9809140>.
39. Baraldi E., Carraro S., Alinovi R., Pesci A., Ghio L., Bodini A. et al. Cystinylleukotrienes and 8-Isoprostane in Exhaled Breath Condensate of Children with Asthma Exacerbation. *Thorax*. 2003;58(6):505–509. Available at: <https://thorax.bmj.com/content/58/6/505>.
40. Wu D., Zhou J., Bi H., Li L., Gao W., Huang M. et al. CCL11 as a Potential Diagnostic Marker for Asthma? *J Asthma*. 2014;51(8):847–854. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.917659>.
41. Zietkowski Z., Tomasiak M.M., Skiepo R., Bodzenta-Lukaszyk A. RANTES in Exhaled Breath Condensate of Stable and Unstable Asthma Patients. *Respir Med*. 2008;102(8):1198–1202. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.010>.
42. Matsunaga K., Yanagisawa S., Ichikawa T., Ueshima K., Akamatsu K., Hirano T. et al. Airway Cytokine Expression Measured by Means of Protein Array in Exhaled Breath Condensate: Correlation with Physiologic Properties in Asthmatic Patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.020>.
43. Simpson J.L., Scott R.J., Boyle M.J., Gibson P.G. Differential Proteolytic Enzyme Activity in Eosinophilic and Neutrophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):559–565. <https://doi.org/10.1164/rccm.200503-369OC>.
44. Van den Steen P.E., Proost P., Wuyts A., Damme J.V., Opendakker G. Neutrophil Gelatinase B Potentiates Interleukin-8 Tenfold by Amino Terminal Processing, Where as It Degrades CTAP-III, PF-4, and GRO- α and Leaves RANTES and MCP-2 Intact. *Blood*. 2000;96(8):2673–2681. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025497/>.
45. Park W.Y., Goodman R.B., Steinberg K.P., Ruzinski J.T., Radella F., Park D.R. et al. Cytokine Balance in the Lungs of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10–1):1896–1903. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104013>.
46. Коненков В.И., Ракова И.А., Авдошина В.В., Смольникова М.В., Гельфгат Е.Л. Связь аллельных вариантов промоторных участков генов IL-2 (T-330G), IL-4 (C-590T) и IL-10 (C-592A) с уровнем спонтанной продукции цитокинов *in vitro* мононуклеарными клетками периферической крови здоровых жителей Сибири европейского происхождения. *Медицинская генетика*. 2006;5(3):46–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11631877>.
47. Смольникова М.В., Фрейдин М.Б., Смирнова С.В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. *Медицинская иммунология*. 2017;19(5):605–614. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-605-614>.
48. Koloskova E., Bezrukov L., Marusyk U., Lobanova T., Burenjuk C. Markers of Atopic Reactivity in The Pupils With Severe Bronchial Asthma. *EUREKA: Health Sciences*. 2016;(3):12–16. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2016.00072>.
49. Shahid S.K., Kharitonov S.A., Wilson N.M., Bush A., Barnes P.J. Increased Interleukin-4 and Decreased Interferon- γ in Exhaled Breath Condensate of Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1290–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.2108082>.
50. Hussein Y.M., Alzahrani S.S., Alharthi A.A., Ghonaim M.M., Alhazmi A.S., Eed E.M., Shalaby S.M. Association of Serum Cytokines Levels, Interleukin 10-1082G/A and Interferon-Gamma +874T/A Polymorphisms with Atopic Asthma Children from Saudi Arabia. *Cell Immunol*. 2014;289(1–2):21–26. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.03.006>.
51. Keskin O., Keskin M., Kucukosmanoglu E., Ozkars M.Y., Gogebakan B., Kul S. et al. Exhaled RANTES and Interleukin 4 Levels after Exercise Challenge in Children with Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(5):303–308. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.08.009>.

52. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Каспаров Э.В., Шахтштейнер Е.В., Малинчик М.А., Коноплева О.С., Смирнова С.В. Роль генетического полиморфизма IL13 в развитии бронхиальной астмы у детей. *Медицинская иммунология*. 2020;22(5):907–917. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROI-1986>.
53. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease. *Cytokine*. 2015;75(1):68–78. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.05.014>.
54. Makieieva N., Malakhova V., Vasylenko Y., Tsybal V. Are Level of IL-13 and IL-4 Predictive for Formation of Chronic Inflammation in Children with Asthma? *Adv Respir Med*. 2020;(88):320–326. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869265/>.
55. Su H., Lei C.T., Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*. 2017;(8):405. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00405>.
56. Buccioni E., Kharitonov S.A., Allegra L., Barnes P.J. High Levels of Interleukin-6 in the Exhaled Breath Condensate of Patients with COPD. *Respir Med*. 2003;97(12):1299–1302. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14682411/>.
57. Walz A., Burgener R., Car B., Baggiolini M., Kunkel S.L., Strieter R.M. Structure and Neutrophil-Activating Properties of a Novel Inflammatory Peptide (ENA-78) with Homology to Interleukin 8. *J Exp Med*. 1991;(174):1355–1362. <https://doi.org/10.1084/jem.174.6.1355>.
58. Amin K., Lúdvíksdóttir D., Janson C., Nettelbladt O., Björnsson E., Roomans G.M. et al. Inflammation and Structural Changes in the Airways of Patients with Atopic and Nonatopic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2295–2301. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.9912001>.
59. Lindén A., Laan M., Anderson G.P. Neutrophils, Interleukin-17A and Lung Disease. *Eur Respir J*. 2005;(25):159–172. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00032904>.
60. Glück J., Rymarczyk B., Kasprzak M., Rogala B. Increased Levels of Interleukin-33 and Thymic Stromal Lymphopoietin in Exhaled Breath Condensate in Chronic Bronchial Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(1):51–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953567/>.
61. Scheideler S.E., Jaroni D., Froning G. Strain and Age Effects on Egg Composition from Hens Fed Diets Rich in n-3 Fatty Acids. *Poult Sci*. 1998;77(2):192–196. <https://doi.org/10.1093/ps/77.2.192>.
62. Sack U., Scheibe R., Wötzel M., Hammerschmidt S., Kuhn H., Emmrich F. et al. Multiplex Analysis of Cytokines in Exhaled Breath Condensate. *Cytometry A*. 2006;69(3):169–172. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20231>.
63. Robroeks C.M.H.T., van de Kant K.D.G., Jöbsis Q., Hendriks H.J.E., van Gent R., Wouters E.F.M. et al. Exhaled Nitric Oxide and Biomarkers in Exhaled Breath Condensate Indicate the Presence, Severity and Control of Childhood Asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(9):1303–1311. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02788.x>.
64. Profita M., Grutta S.L., Carpagnano E., Riccobono L., Giorgi R.D., Bonanno A. et al. Noninvasive Methods for the Detection of Upper and Lower Airway Inflammation in Atopic Children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1068–1074. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.028>.
65. Brunetti L., Francavilla R., Tesse R., Fiermonte P., Fiore F.P., Loré M. et al. Exhaled Breath Condensate Cytokines and pH in Pediatric Asthma and Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(5):461–467. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3152>.

References

1. Lukina O.F. Modern Methods of Studying Lung Function in Children. *Lechaschi Vrach*. 2003;(3):32–34. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/03/4530142>.
2. Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. Investigation of Exhaled Air Condensate in Pulmonology (Review of Foreign Literature). *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2002;(2):57–64. (In Russ.) Available at: https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2113?locale=ru_RU.
3. Savelyev B.P., Shiryayeva I.S. *Functional Parameters of the Respiratory System in Children and Adolescents. A Guide for Doctors*. Moscow: Meditsina; 2001. 232 p. (In Russ.) Available at: <https://www.combook.ru/product/10027252/>.
4. Furman E.G., Koryukina I.P. *Bronchial Asthma in Children: Markers of Inflammation and the State of the Function of External Respiration*. Perm; 2010. 183 p. (In Russ.).
5. Montuschi P. Analysis of Exhaled Breath Condensate in Respiratory Medicine: Methodological Aspects and Potential Clinical Applications. *Ther Adv Respir Dis*. 2007;(11):5–23. <https://doi.org/10.1177/1753465807082373>.
6. Sidorenko G.I., Zborovskiy E.I., Levina D.I. Surface-Active Properties of Exhaled Air Condensate (A New Way to Study Lung Function). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1980;(3):65–68. (In Russ.).
7. Horváth I., Hunt J., Barnes P.J., Alving K., Antczak A., Baraldi E. et al. Exhaled Breath Condensate: Methodological Recommendations and Unresolved Questions. *Eur Respir J*. 2005;26(3):523–548. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00029705>.
8. Thomas P.S., Lowe A.J., Samarasinghe P., Lodge C.J., Huang Y., Abramson M.J. et al. Exhaled Breath Condensate in Pediatric Asthma: Promising New Advance or Pouring Cold Water on a Lot of Hot Air? A Systematic Review. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(5):419–442. <https://doi.org/10.1002/ppul.22776>.
9. Tateosian N.L., Costa M.J., Guerrieri D., Barro A., Mazzei J.A., Chuluyan H.E. Inflammatory Mediators in Exhaled Breath Condensate of Healthy Donors And Exacerbated COPD Patients. *Cytokine*. 2012;58(3):361–367. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2012.03.006>.
10. Chen X., Bracht J.R., Goldman A.D., Dolzhenko E., Clay D.M., Swart E.C. et al. The Architecture of a Scrambled Genome Reveals Massive Levels of Genomic Rearrangement during Development. *Cell*. 2014;158(5):1187–1198. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.034>.
11. Colombo C., Faelli N., Tirelli A.S., Fortunato F., Biffi A., Claut L. et al. Analysis of Inflammatory and Immune Response Biomarkers in Sputum and Exhaled Breath Condensate by a Multi-Parametric Biochip Array in Cystic Fibrosis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(2):423–432. <https://doi.org/10.1177/039463201102400215>.
12. Czebe K., Barta I., Antus B., Vallyon M., Horváth I., Kullmann T. Influence of Condensing Equipment and Temperature on Exhaled Breath Condensate pH, Total Protein and Leukotriene Concentrations. *Respir Med*. 2008;102(5):720–725. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.013>.
13. Klimanov I.A., Soodaeva S.K., Lisitsa A.V., Kudryavtsev V.B., Chuchalin A.G. Standardization of the Preanalytical Stage in the Study of Exhaled Air Condensate. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2006;(2):53–55. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1437/1535>.
14. Carter S.R., Davis C.S., Kovacs E.J. Exhaled Breath Condensate Collection in the Mechanically Ventilated Patient. *Respir Med*. 2012;106(5):601–613. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.003>.
15. Montuschi P., Ragazzoni E., Valente S., Corbo G., Mondino C., Ciappi G., Ciabattini G. Validation of 8-Isoprostane and Prostaglandin E₂ Measurements in Exhaled Breath Condensate. *Inflamm Res*. 2003;(52):502–507. <https://doi.org/10.1007/s00011-003-1212-6>.
16. Hunt J. Exhaled Breath Condensate: An Evolving Tool for Non-Invasive Evaluation of Lung Disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;(110):28–34. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.124966>.
17. Romero P.V., Rodriguez B., Martinez S., Canizares R., Sepulveda D., Manresa F. Analysis of Oxidative Stress in Exhaled Breath Condensate from Patients with Severe Pulmonary Infections. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(3):113–119. (In Spanish). [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(06\)60128-6](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(06)60128-6).
18. Zakrzewski J.T., Barnes N.C., Costello J.F., Piper P.J. Lipid Mediators in Cystic Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(3):779–782. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.136.3.779>.
19. Rosias P.P.R., Dompeling E., Hendriks H.J.E., Heijmans J.W.C.M., Donckerwolcke R.A.M.G., Jöbsis Q. Exhaled Breath Condensate in Children: Pearls and Pitfalls. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(1):4–19. <https://doi.org/10.1046/j.0905-6157.2003.00091.x>.
20. American Thoracic Society. Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide in Adults and Children – 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912–930. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>.
21. Gessner C., Scheibe R., Wötzel M., Hammerschmidt S., Kuhn H., Engelmann L. et al. Exhaled Breath Condensate Cytokine Patterns in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med*. 2005;99(10):1229–1240. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.02.041>.
22. Effros R.M., Peterson B., Casaburi R., Su J., Dunning M., Torday J. et al. Epithelial lining fluid solute concentrations in chronic obstructive lung disease patients and normal subjects. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1286–1292. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00362.2005>.
23. Montuschi P. (ed.). *New Perspectives in Monitoring Lung Inflammation. Analysis of Exhaled Breath Condensate*. Boca Raton: CRC Press; 2004. 232 p. <https://doi.org/10.3109/9780203022153>.
24. Janicka M., Kot-Wasik A., Kot J., Namiesnik J. Isoprostanes-Biomarkers of Lipid Peroxidation: Their Utility in Evaluating Oxidative Stress and Analysis. *Int J Mol Sci*. 2010;11(11):4631–4659. <https://doi.org/10.3390/ijms11114631>.
25. Glowacka E., Jedynak-Wasowicz U., Sanak M., Lis G. Exhaled Eicosanoid Profiles in Children with Atopic Asthma and Healthy Controls. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(4):324–335. <https://doi.org/10.1002/ppul.22615>.

26. Effros R.M., Casaburi R., Su J., Dunning M., Torday J., Biller J., Shaker R. The Effects of Volatile Salivary Acids and Bases on Exhaled Breath Condensate pH. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(4):386–392. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1059OC>.
27. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of Some Pulmonary Diseases in Exhaled Breath. *Biomarkers*. 2002;7(1):1–32. <https://doi.org/10.1080/13547500110104233>.
28. MacGregor G., Ellis S., Andrews J., Imrie M., Innes A., Greening A.P., Cunningham S. Breath Condensate Ammonium Is Lower in Children with Chronic Asthma. *Eur Respir J*. 2005;26(2):271–276. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00106204>.
29. Carpagnano G.E., Palladino G.P., Gramiccioni C., Barbaro M.P.F., Martinelli D. Exhaled ERCC1 and ERCC2 Microsatellite Alterations in NSCLC Patients. *Lung Cancer*. 2010;68(2):305–307. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.01.020>.
30. Culpitt S.V., Russell R.E.K. The Measurement of Hydrogen Peroxide in Airway Disease. *Eur Respir Rev*. 1999;6(8):246–248.
31. Conner G.E., Salathe M., Forteza R. Lactoperoxidase and Hydrogen Peroxide Metabolism in the Airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(12–2):57–61. <https://doi.org/10.1164/rccm.2206018>.
32. Dohlman A.W., Black H.R., Royall J.A. Expired Breath Hydrogen Peroxide Is a Marker of Acute Airway Inflammation in Pediatric Patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(4–1):955–960. <https://doi.org/10.1164/ajrcm-148.4.Pt.1.955>.
33. Jobis Q., Raatgeep H.C., Hermans P.W., de Jongste J.C. Hydrogen Peroxide in Exhaled Air Is Increased in Stable Asthmatic Children. *Eur Respir J*. 1997;10(10):519–521. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/10/3/519.long>.
34. Hanazawa T., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased Nitrotyrosine in Exhaled Breath Condensate of Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4–1):1273–1276. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.162.4.9912064>.
35. Hunt J., Byrns R.E., Ignarro L.J., Gaston B. Condensed Expirate Nitrite as a Home Marker for Acute Asthma. *Lancet*. 1995;346(8984):1235–1236. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92947-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92947-9).
36. Roberts L.J., Morrow J.D. The Isoprostanes: Novel Markers of Lipid Peroxidation and Potential Mediators of Oxidant Injury. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*. 1995;23(2):219–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7732838/>.
37. Morrow J.D., Awad J.A., Boss H.J., Blair I.A., Roberts L.J. Non-Cyclooxygenase-Derived Prostanoids (F2-Isoprostanes) Are Formed *in situ* on Phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(22):10721–10725. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.22.10721>.
38. Montuschi P., Corradi M., Ciabattini G., Nightingale J., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased 8-Isoprostane, A Marker of Oxidative Stress, in Exhaled Condensate of Asthma Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):216–220. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.160.1.9809140>.
39. Baraldi E., Carraro S., Alinovi R., Pesci A., Ghio L., Bodini A. et al. Cysteinylleukotrienes and 8-Isoprostane in Exhaled Breath Condensate of Children with Asthma Exacerbation. *Thorax*. 2003;58(6):505–509. Available at: <https://thorax.bmj.com/content/58/6/505>.
40. Wu D., Zhou J., Bi H., Li L., Gao W., Huang M. et al. CCL11 as a Potential Diagnostic Marker for Asthma? *J Asthma*. 2014;51(8):847–854. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.917659>.
41. Zietkowski Z., Tomasiak M.M., Skiepkro R., Bodzenta-Lukaszyk A. RANTES in Exhaled Breath Condensate of Stable and Unstable Asthma Patients. *Respir Med*. 2008;102(8):1198–1202. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.010>.
42. Matsunaga K., Yanagisawa S., Ichikawa T., Ueshima K., Akamatsu K., Hirano T. et al. Airway Cytokine Expression Measured by Means of Protein Array in Exhaled Breath Condensate: Correlation with Physiologic Properties in Asthmatic Patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.020>.
43. Simpson J.L., Scott R.J., Boyle M.J., Gibson P.G. Differential Proteolytic Enzyme Activity in Eosinophilic and Neutrophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):559–565. <https://doi.org/10.1164/rccm.200503-3690C>.
44. Van den Steen P.E., Proost P., Wuyts A., Damme J.V., Opendakker G. Neutrophil Gelatinase B Potentiates Interleukin-8 Tenfold by Amino Terminal Processing, Where as It Degrades CTAP-III, PF-4, and GRO-alpha and Leaves RANTES and MCP-2 Intact. *Blood*. 2000;96(8):2673–2681. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11023497/>.
45. Park W.Y., Goodman R.B., Ruzinski J.T., Radella F., Park D.R. et al. Cytokine Balance in the Lungs of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10–1):1896–1903. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.164.10.2104013>.
46. Kononkov V.I., Rakova I.A., Avdoshina V.V., Smolnikova M.V., Gelfgat E.L. Relationship of Allelic Variants of Promoter Regions of Genes IL-2 (T-330G), IL-4 (C-590T), and IL-10 (C-592A) with the Level of Spontaneous Production of Cytokines *in vitro* by Monoclonal Cells of Peripheral Blood of Healthy Inhabitants of Siberia of Caucasian Origin. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2006;5(3):46–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11631877>.
47. Smolnikova M.V., Freyden M.B., Smirnova S.V. Cytokine Genes as Genetic Markers of Controlled and Uncontrolled Atopic Bronchial Asthma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(5):605–614. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-605-614>.
48. Koloskova E., Bezrukov L., Marusyk U., Lobanov T., Burenjuk C. Markers of Atopic Reactivity in The Pupils With Severe Bronchial Asthma. *EUREKA: Health Sciences*. 2016;3(12):12–16. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2016.00072>.
49. Shahid S.K., Kharitonov S.A., Wilson N.M., Bush A., Barnes P.J. Increased Interleukin-4 and Decreased Interferon-γ in Exhaled Breath Condensate of Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1290–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.2108082>.
50. Hussein Y.M., Alzahrani S.S., Alharthi A.A., Ghonaim M.M., Alhazmi A.S., Eed E.M., Shalaby S.M. Association of Serum Cytokines Levels, Interleukin 10-1082G/A and Interferon-Gamma +874T/A Polymorphisms with Atopic Asthma Children from Saudi Arabia. *Cell Immunol*. 2014;289(1–2):21–26. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.03.006>.
51. Keskin O., Keskin M., Kucukosmanoglu E., Ozkars M.Y., Gogebakan B., Kul S. et al. Exhaled RANTES and Interleukin 4 Levels after Exercise Challenge in Children with Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(5):303–308. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.08.009>.
52. Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V., Kasparov E.V., Shakhshneider E.V., Malinchik M.A., Konopleva O.S., Smirnova S.V. Role of IL13 Gene Polymorphism in Development Bronchial Asthma in Children. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(5):907–914. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROI-1986>.
53. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease. *Cytokine*. 2015;75(1):68–78. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.014>.
54. Makieva N., Malakhova V., Vasylenko Y., Tsybal V. Are Level of IL-13 and IL-4 Predictive for Formation of Chronic Inflammation in Children with Asthma? *Adv Respir Med*. 2020;(88):320–326. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869265/>.
55. Su H., Lei C.T., Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*. 2017;(8):405. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00405>.
56. Buchioni E., Kharitonov S.A., Allegra L., Barnes P.J. High Levels of Interleukin-6 in the Exhaled Breath Condensate of Patients with COPD. *Respir Med*. 2003;97(12):1299–1302. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14682411/>.
57. Walz A., Burgener R., Car B., Baggolini M., Kunkel S.L., Strieter R.M. Structure and Neutrophil-Activating Properties of a Novel Inflammatory Peptide (ENA-78) with Homology to Interleukin 8. *J Exp Med*. 1991;174(1):1355–1362. <https://doi.org/10.1084/jem.174.6.1355>.
58. Amin K., Lúdvíksdóttir D., Janson C., Nettelbladt O., Björnsson E., Roomans G.M. et al. Inflammation and Structural Changes in the Airways of Patients with Atopic and Nonatopic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2295–2301. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.162.6.9912001>.
59. Lindén A., Laan M., Anderson G.P. Neutrophils, Interleukin-17A and Lung Disease. *Eur Respir J*. 2005;25(1):159–172. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00032904>.
60. Glück J., Rymarczyk B., Kasprzak M., Rogala B. Increased Levels of Interleukin-33 and Thymic Stromal Lymphopoietin in Exhaled Breath Condensate in Chronic Bronchial Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(1):51–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953567/>.
61. Scheideler S.E., Jaroni D., Froning G. Strain and Age E effects on Egg Composition from Hens Fed Diets Rich in n-3 Fatty Acids. *Poult Sci*. 1998;77(2):192–196. <https://doi.org/10.1093/ps/77.2.192>.
62. Sack U., Scheibe R., Wötzel M., Hammerschmidt S., Kuhn H., Emmrich F. et al. Multiplex Analysis of Cytokines in Exhaled Breath Condensate. *Cytometry A*. 2006;69(3):169–172. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20231>.
63. Robroeks C.M.H.T., van de Kant K.D.G., Jöbsis Q., Hendriks H.J.E., van Gent R., Wouters E.F.M. et al. Exhaled Nitric Oxide and Biomarkers in Exhaled Breath Condensate Indicate the Presence, Severity and Control of Childhood Asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(9):1303–1311. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02788.x>.
64. Profita M., Grutta S.L., Carpagnano E., Riccobono L., Giorgi R.D., Bonanno A. et al. Noninvasive Methods for the Detection of Upper and Lower Airway Inflammation in Atopic Children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1068–1074. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.028>.
65. Brunetti L., Francavilla R., Tesse R., Fiermonte P., Fiore F.P., Loré M. et al. Exhaled Breath Condensate Cytokines and pH in Pediatric Asthma and Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(5):461–467. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3152>.

Информация об авторах:

Терещенко Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; legise@mail.ru

Малинчик Марина Александровна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; seapearl1995@gmail.com

Смольникова Марина Викторовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетических исследований, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; smarinv@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey Yu. Tereshchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; legise@mail.ru

Marina A. Malinchik, Junior Researcher Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; seapearl1995@gmail.com

Marina V. Smolnikova, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Head of the Molecular Genetic Research Group, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; smarinv@yandex.ru