

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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 4

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, Наталия Марченко,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Балицкая,
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 ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 марта 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии. Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
REMIUM 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, Nataliya Marchenko,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Balitskaya, 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.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. 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 PK "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on March 31, 2022.

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: 23 issues per year

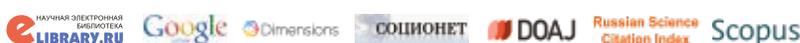
The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or 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 <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022



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, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (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, Московской 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*)

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

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

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

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*)

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

Гнуссаев 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*)

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

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

Корунская 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) (*эндокринология*)

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

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

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

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

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

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

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

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*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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. Avdeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

L.I. Alexeeva, 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. Vladimirsky (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.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Endocrinology*)

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

A.A. Vyalkova, 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*)

S.F. Gnusaev, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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

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) (*Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sverzhivskiy 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*)

E.V. Svecnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenerology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

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. Fassakhov, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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

Хронические заболевания легких

Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Абдуллаев В.Х., Шевцева Е.В. Эффективность тройной комбинации в едином ингаляторе у пациентов с бронхиальной астмой в реальной клинической практике.	8
Куличенко Д.С., Павлова К.С., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения в России.	15
Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Коркмазов А.М., Смирнов А.А. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов.	24
Мещерякова Н.Н. Немедикаментозные методы лечения при бронхоэктазии.	35

COVID-19

Демко И.В., Корчагин Е.Е., Черкашин О.А., Гордеева Н.В., Аникин Д.А., Аникина Д.А. Возможности информационных систем в прогнозировании исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19.	42
Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Андрейчук Ю.В., Денисов Д.Г., Богомоллов А.Б., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Садовников П.С., Чугунов А.А. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19).	51
Швечкова М.В., Кукарская И.И., Баутин А.Е., Легалова Т.В., Марченко Р.Н., Швечкова А.С., Кукарская Е.А., Яковлева Е.А. Сурфактант-терапия при пневмонии COVID-19 у пациентов акушерского профиля.	66
Эвэрт Л.С., Гришкевич Н.Ю., Костюченко Ю.Р., Серен-оол С.С., Бахшиева С.А. Астенический синдром у школьников Тывы с различным онлайн-поведением в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.	75
Ежов М.В., Колмакова Т.Е., Матвеева М.А., Алексеева И.А. Аторвастатин: старый знакомый в свете пандемии новой коронавирусной инфекции.	82

Туберкулез

Морозова Т.И., Докторова Н.П., Отпущенникова О.Н., Николенко Н.Ю. Бедаквлин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью.	90
---	----

Муковисцидоз

Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмутова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом.	98
Кондратьева Е.И., Тришина С.В., Юрьева А.В., Комлев Н.В., Танага В.А., Терентьев В.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Красовский С.А., Брисин В.Ю., Хачиян М.М., Водовозова Э.В., Енина Е.А., Леденева Л.Н., Ягубянец Е.Т., Чепурная М.М. Характеристика муковисцидоза в южных регионах России.	108
Симонова О.И., Быстрова С.Г., Горинова Ю.В. Клинико-функциональный контроль муколитической терапии у детей с муковисцидозом.	120

Рациональная фармакотерапия

Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Абдуллаев М.А. Эра двойной бронходилатации: новые возможности в новом средстве доставки.	128
Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Екатеринбург В.А. Использование препаратов растительного происхождения в терапии бронхолегочных заболеваний: доказательная база и практическое применение.	138

Оториноларингология

Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Синицкий А.И., Мокина М.В. Персонализированный прогноз результатов реконструктивно-санирующей хирургии хронического среднего отита.	146
Владимирова Т.Ю., Чернышенко И.О., Куренков А.В. Эффективность интраназального применения лиофилизата <i>Susclamen europaeum</i> при лечении острого катарального риносинусита.	156

Диссертант

Урясьев О.М., Шаханов А.В., Судакова И.Ю., Коршунова Л.В., Сидорова В.П. Нарушения ритма у больных бронхиальной астмой.	163
--	-----

Content

Chronic pulmonary diseases

- Naumova V.V., Beltyukov E.K., Abdullaev V.Ch., Shevtseva E.V.
The effectiveness of single inhaler triple therapy in patients with bronchial asthma in real clinical practice 8
- Kulichenko D.S., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Ilina N.I.
Personalized targeted therapy of moderate and severe atopic asthma in Russia 15
- Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., Korkmazov A.M., Smirnov A.A.
Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients 24
- Meshcheryakova N.N.
Non-drug treatments for bronchiectasis 35

COVID-19

- Demko I.V., Korchagin E.E., Cherkashin O.A., Gordeeva N.V., Anikin D.A., Anikina D.A.
Possibilities of information systems for prediction of outcomes of new coronavirus infection COVID-19 42
- Kryukov E.V., Salukhov V.V., Kotiv B.N., Ovchinnikov D.V., Andreychuk Yu.V., Denisov D.G., Bogomolov A.B., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Sadovnikov P.S., Chugunov A.A.
Factors affecting the content of Ig G-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of convalescents after new coronaviral infection (COVID-19) 51
- Shvechkova M.V., Kukarskaya I.I., Bautin A.E., Legalova T.V., Marchenko R.N., Shvechkova A.S., Kukarskaya E.Yu., Yakovleva E.A.
Surfactant therapy for pneumonia COVID-19 of obstetric patients 66
- Evert L.S., Grishkevich N.Yu., Kostyuchenko Yu.R., Seren-ool S.S., Bakhshieva S.A.
Asthenic syndrome in Tuvan schoolchildren with different online-behaviors during the pandemic of the novel coronavirus COVID-19 75
- Ezhov M.V., Kolmakova T.E., Matveeva M.M., Alekseeva I.A.
Atorvastatin: old friend in the light of novel coronavirus infection's pandemia 82

Tuberculosis

- Morozova T.I., Doktorova N.P., Otpushchennikova O.N., Nikolenko N.Yu.
Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis 90

Cystic fibrosis

- Chermensky A.G., Gembitskaya T.E., Orlov A.V., Makhmutova V.R.
The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis 98
- Kondratieva E.I., Trishina S.V., Yurieva A.V., Komlev N.V., Tanaga V.A., Terentiev V.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Brisin V.Yu., Khachiyan M.M., Vodovozova E.V., Enina E.A., Ledeneva L.N., Yagubyants E.T., Chepurayeva M.M.
Characteristics of mukoviscidosis in the southern regions of Russia 108
- Simonova O.I., Bystrova S.G., Gorinova Yu.V.
Clinical and functional control of mucolytic therapy in children with cystic fibrosis 120

Rational pharmacotherapy

- Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Abdullaev M.A.
The double bronchodilation era: new capabilities in a new drug delivery device 128
- Berdnikova N.G., Tsyganko D.V., Ekaterinchev V.A.
The use of phytopreparations in the treatment of bronchopulmonary diseases: evidence base and practical experience 138

Otorhinolaryngology

- Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Sinitskii A.I., Mokina M.V.
Personalized prediction of the results of reconstructive surgery for chronic otitis media 146
- Vladimirova T.Yu., Chernyshenko I.O., Kurenkov A.V.
The effectiveness of intranasal use of *Cyclamen europaeum* lyophilisate in the treatment of acute catarrhal rhinosinusitis 156

Dissertant

- Uryasev O.M., Shakhonov A.V., Sudakova I.Ju., Korshunova L.V., Sidorova V.P.
Cardiac arrhythmias in patients with bronchial asthma 163

Эффективность тройной комбинации в едином ингаляторе у пациентов с бронхиальной астмой в реальной клинической практике

В.В. Наумова^{1✉}, <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

Е.К. Бельтюков¹, <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

В.Х. Абдуллаев², <http://orcid.org/0000-0002-5825-2222>, Vuga-222@rambler.ru

Е.В. Шевцева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3524-0579>, bobyleva.katya@mail.ru

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Красноуфимская районная больница; 623300, Россия, Свердловская обл., Красноуфимск, ул. Транспортная, д. 12

Резюме

Введение. Около 40% пациентов с бронхиальной астмой, находясь на двойной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β₂-агонистами, не достигают контроля над астмой.

Цель. Оценить эффективность тройной комбинации (флутиказона фуруат, умеклидиния бромид, вилантерол) в одном ингаляторе у пациентов с бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование вошли 43 пациента с бронхиальной астмой из муниципальных поликлиник г. Екатеринбурга и Свердловской обл. Оценивали клинико-функциональную и клинико-экономическую эффективность терапии в течение 6 мес. до и после назначения тройной комбинации (флутиказона фуруат, умеклидиния бромид, вилантерол) в едином ингаляторе.

Результаты и обсуждение. Из 43 больных в анализ вошли данные 39 пациентов. За 6 мес. терапии тройной комбинацией в едином ингаляторе среднее значение АСТ увеличилось с 13 (Q₁–Q₃: 12–14) до 21 балла (Q₁–Q₃: 20–22) (p < 0,001), доля пациентов с неконтролируемой астмой уменьшилась со 100% исходно до 15,4% в течение 6 мес. терапии (p < 0,001). К 6 мес. терапии все пациенты отказались от приема системных глюкокортикостероидов (p = 0,003), наблюдалось увеличение ОФВ₁ с 73,0% (Q₁–Q₂: 70,0–75,0) до 82% (Q₁–Q₂: 80,0–86,5) (p < 0,001). Уменьшилось количество вызовов СМП с 0,28 ± 0,46 на 1 пациента исходно и госпитализаций с 0,67 ± 0,84 на 1 пациента исходно до 0 (p < 0,001) через 6 мес. терапии исследуемым препаратом. Экономия средств при ведении 1 пациента в течение 6 мес. на тройной комбинации в едином ингаляторе составила 10 523 руб. 56 коп., а предотвращенный экономический ущерб на 39 пациентов за 6 мес. терапии – 410 418 руб. 84 коп.

Выводы. Тройная комбинация в едином ингаляторе позволила улучшить контроль над астмой и функцию внешнего дыхания, отменить прием системных глюкокортикостероидов, снизить число госпитализаций и вызовов СМП при снижении прямых затрат на единицу эффективности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тройная комбинация в едином ингаляторе, флутиказона фуруат, умеклидиния бромид, вилантерол, фармакоэкономика

Для цитирования: Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Абдуллаев В.Х., Шевцева Е.В. Эффективность тройной комбинации в едином ингаляторе у пациентов с бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2022;16(4):8–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-8-14>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of single inhaler triple therapy in patients with bronchial asthma in real clinical practice

Veronika V. Naumova^{1✉}, <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

Evgeny K. Beltyukov¹, <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

Vugar Ch. Abdullaev², <http://orcid.org/0000-0002-5825-2222>, Vuga-222@rambler.ru

Ekaterina V. Shevtseva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3524-0579>, bobyleva.katya@mail.ru

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Krasnoufimsk Regional Hospital; 12, Transportnaya St., Sverdlovsk Region, Krasnoufimsk, Russia, 623300

Abstract

Introduction. About 40% of patients with bronchial asthma on dual therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting β₂-agonists do not achieve asthma control.

Aim. To evaluate the efficacy of triple therapy (fluticasone furoate, umecclidinium bromide, vilanterol) in a single inhaler in patients with bronchial asthma in real clinical practice.

Material and methods. The study included 43 patients with bronchial asthma from municipal outpatients' clinics in Ekaterinburg and the Sverdlovsk region. The clinical-functional and clinical-economic efficiency of therapy was evaluated for 6 months before and after the appointment of a triple combination (fluticasone furoate, umecclidinium bromide, vilanterol) in a single inhaler.

Results and discussion. Of the 43 patients, 39 patients were included in the analysis. During 6 months of triple therapy in a single inhaler, the mean ACT value increased from 13 (Q1–Q3: 12–14) to 21 points (Q1–Q3: 20–22) ($p < 0.001$), the proportion of patients with uncontrolled asthma decreased from 100% initially to 15.4% at 6 months of therapy ($p < 0.001$). By the 6th month of therapy, all patients refused to take systemic glucocorticosteroids ($p = 0.003$), there was an increase in FEV1 from 73.0% (Q1–Q2: 70.0–75.0) to 82% (Q1–Q2: 80.0–86.5) ($p < 0.001$). The number of ambulance calls (from 0.28 ± 0.46 per 1 patient at baseline) and hospitalizations (from 0.67 ± 0.84 per 1 patient at baseline) decreased to 0 ($p < 0.001$) after 6 months of treatment with the study drug. Savings in the management of 1 patient for 6 months on a triple therapy in a single inhaler amounted to 10523 rubles, and the prevented economic damage for 39 patients for 6 months of therapy is 410418 rubles.

Conclusion. The triple therapy in a single inhaler made it possible to improve asthma control and respiratory function, stop taking systemic glucocorticosteroids, reduce the number of hospitalizations and emergency calls, while reducing direct costs per unit of efficiency.

Keywords: bronchial asthma, single inhaler triple therapy, fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol, pharmacoeconomics

For citation: Naumova V.V., Beltyukov E.K., Abdullaev V.Ch., Shevtseva E.V. The effectiveness of single inhaler triple therapy in patients with bronchial asthma in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-8-14>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Главная цель лечения бронхиальной астмы (БА) – достижение контроля над симптомами и снижение будущих рисков обострений, смертности, фиксированной обструкции¹. Несмотря на терапию ингаляционными глюкокортикоидными (ИГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), 30–50% пациентов не контролируют астму [1–6]. Потеря контроля над астмой повышает риск обострений [7–9], что ассоциируется с высокой стоимостью заболевания как для самих пациентов, так и для систем здравоохранения [10–13]. 10–25% пациентов, получающих базисную терапию в объеме 3-й степени и выше по GINA, в течение года имеют обострение [14, 15]. С 2016 г. GINA рекомендует добавлять длительно действующие холинолитики (ДДХ) к комбинации средних или высоких доз ИГКС с ДДБА в первом треке на 5-й степени.

В настоящее время несколько тройных комбинаций в одном ингаляторе прошли этапы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и показали улучшение функции дыхания, удлинение времени до обострения, снижение риска обострений [16–19]. В РФ зарегистрирована комбинация флутиказона фуроата, умеклидиния бромид, вилантерола (VI/UMEC/FF). Исследований эффективности данной комбинации в реальной клинической практике нет.

Цель исследования – оценить эффективность тройной комбинации (флутиказона фуроат, умеклидиния бромид, вилантерол (VI/UMEC/FF) в одном ингаляторе у пациентов с бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета. При включении в исследование все пациенты подписывали информированное согласие на использование их медицинских данных в научных целях. Исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации.

В пилотное проспективное исследование эффективности Треледжи Эллипта отбирались пациенты с бронхиальной астмой с приемов врачей-пульмонологов и аллергологов-иммунологов муниципальных поликлиник г. Екатеринбурга и Свердловской обл. За июль 2021 г. было выбрано 43 пациента. У пациентов оценивали следующие критерии включения: возраст 18 лет и старше, прием базисной терапии бронхиальной астмы не менее 6 мес. до включения, отсутствие достижения контроля над астмой (ACT <20 баллов) на базисной терапии, соответствующей 3–5 степени. Исследование проводилось без контрольной группы методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после»). До приема Треледжи Эллипта пациенты принимали следующие препараты базисной терапии: будесонид + формотерол в соотношении 160/4,5 ($n = 19$), салметерол + флутиказон в пропорции 25/125 ($n = 9$), салметерол + флутиказон в соотношении 50/500 ($n = 3$), беклометазон + формотерол в пропорции 100/6 ($n = 8$), тиотропия бромид 2,5 мкг/доза ($n = 23$) (приложение 1).

Тройная комбинация VI/UMEC/FF в одном ингаляторе под торговым названием Треледжи Эллипта (Glaxo Operations UK Limited) была зарегистрирована в РФ в дозировке 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг для лечения ХОБЛ и БА в 2019 г. (ЛП-005809-230919). Дозировка 22 мкг + 55 мкг + 184 мкг была зарегистрирована в РФ в 2021 г. (ЛП-006961-210421).

Под эффективностью в данном исследовании понимаются две составляющие:

- клиничко-функциональная эффективность, отражающая достижение контроля над БА (ACT-тест) и уменьшение доли пациентов с неконтролируемой БА, а также динамику количества приступов астмы, потребности в СГКС, функции внешнего дыхания (ОФВ₁), число вызовов СМП и госпитализаций по поводу обострений БА;

- клиничко-экономическая эффективность, оцениваемая по динамике прямых затрат, по анализу «затраты/эффективность» и предотвращенному экономическому ущербу (ПЭУ).

Диагноз БА и определение объема базисной терапии по ступеням устанавливались в соответствии с критериями GINA 2021. Уровень контроля над БА определялся по числу баллов ACT-теста: 5–19 баллов – неконтролиру-

¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Global Initiative for Asthma. Available at: <http://www.ginasthma.org>.

емая БА, 20–24 баллов – частично контролируемая БА, 25 баллов – контролируемая БА. Оценочные визиты проводились до начала лечения тройной фиксированной комбинацией и на 6-м мес. терапии.

В структуру прямых затрат были включены затраты на базисную ингаляционную терапию БА, затраты на вызовы бригады СМП и затраты на госпитализации при обострениях БА. Информация о стоимости препаратов базисной терапии БА взята из Государственного реестра лекарственных средств (приложение 2). Для расчетов были выбраны аналоги с наименьшей стоимостью. Стоимость вызова бригады СМП определялась в соответствии с Тарифным соглашением по ОМС от 28.12.2020 г.² (В01.044.001 Осмотр врачом скорой медицинской помощи – 2 541 руб.). Стоимость госпитализации по поводу обострения БА была определена КСГ st23.005 (Астма взрослые, 28 629 руб.).

Анализ «затраты/эффективность» (cost/effectiveness analysis) проводился согласно формуле [20] $CEA = C / Ef$, где CEA – соотношение затраты/эффективность; C – затраты; Ef – эффективность проведенного лечения. Единицы эффективности выражались в баллах по АСТ-тесту.

Полученные прямые затраты на одного пациента были экстраполированы на всех больных выборки ($n = 39$), после чего был подсчитан предотвращенный экономический ущерб (ПЭУ) по следующей формуле: $ПЭУ = ПЗ 2 - ПЗ 1$, где $ПЗ 1$ – прямые затраты до лечения Треледжи Эллипта, $ПЗ 2$ – прямые затраты в результате лечения Треледжи Эллипта.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.0.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка при числе исследуемых менее 50 или критерия Колмогорова-Смирнова при числе исследуемых более 50. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-функциональная эффективность

Из 43 пациентов, отобранных в начале исследования, в анализ результатов вошли 39 пациентов с БА, получавших тройную терапию не менее 6 мес. С четырьмя паци-

² Тарифное соглашение по обязательному медицинскому страхованию на территории Свердловской области на 2021 г. от 28 декабря 2020 г. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. Режим доступа <https://docs.cntd.ru/document/574626926>.

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с бронхиальной астмой, участвующих в исследовании

● **Table 1.** Characteristics of patients with bronchial asthma participating in the study

Показатели	Пол		Код МКБ-10			Исходная ступень терапии по GINA 2021		
	Жен	Муж	J45.0	J45.1	J45.8	3	4	5
n (%)	22 (56,4)	17 (43,6)	2 (5,1)	6 (15,4)	31 (79,5)	2 (5,1)	18 (46,2)	19 (48,7)

ентами потерян контакт. Средний возраст больных составил 65 ± 9 лет (95% ДИ 62–68), средний индекс массы тела (ИМТ) – 28,4 ($Q1-Q3$: 26,9–30,1). В исследуемой группе преобладали женщины (56,4%) и смешанный фенотип (аллергическая и неаллергическая астма) БА (79,5%). Большинство пациентов находились на 4-й (46,2%) и 5-й (48,7%) ступенях терапии (табл. 1).

Оценку достижения контроля над БА проводили с помощью АСТ-теста. Среднее значение АСТ до лечения составило 13 баллов ($Q1-Q3$: 12–14). Проведенный анализ «до-после» показал значимое увеличение количества баллов по АСТ-тесту на 6-м мес. терапии в среднем до 21 балла ($Q1-Q3$: 20–22) ($p < 0,001$). Соответственно, уменьшилась доля пациентов с неконтролируемой астмой со 100% исходно до 15,4% на 6 мес. терапии ($p < 0,001$) (рис. 1А, 1В).

Частота приступов астмы на терапии Треледжи Эллипта значительно снизилась с 4,0 в неделю ($Q1-Q3$: 3,0–4,5) до 2,0 в неделю ($Q1-Q3$: 0,5–2,0) ($p < 0,001$) (рис. 2А). До начала приема Треледжи Эллипта 23,1% пациентов ($n = 9$) использовали СГКС (постоянно или для купирования обострений). Через 6 мес. терапии тройной фиксированной комбинацией все пациенты смогли отказаться от приема СГКС ($p = 0,003$) (рис. 2В). За 6 мес. терапии тройной фиксированной комбинацией отмечалось значимое увеличение $ОФВ_1$ с 73,0% ($Q1-Q2$: 70,0–75,0) исходно до 82,0% ($Q1-Q2$: 80,0–86,5) ($p < 0,001$) (рис. 2С).

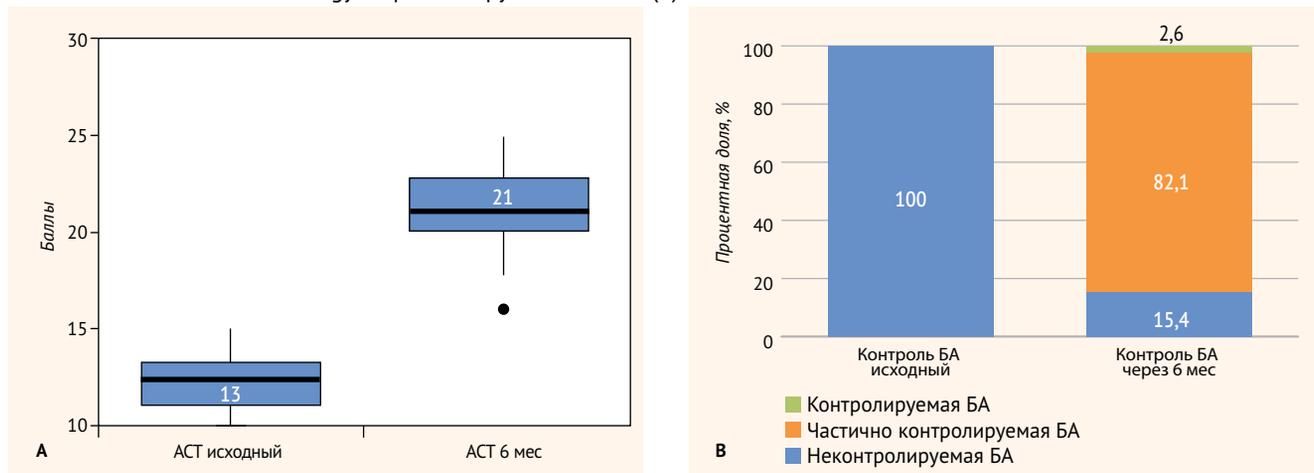
За 6 мес. до начала терапии препаратом Треледжи Эллипта было зафиксировано $0,28 \pm 0,46$ (95% ДИ 0,13–0,43) вызовов СМП на пациента и $0,67 \pm 0,84$ (95% ДИ 0,4–0,94) госпитализаций на пациента по поводу обострений БА. За 6 мес. терапии Треледжи Эллипта ни один пациент не вызывал СМП ($p < 0,001$) и не был госпитализирован ($p < 0,001$) по поводу обострений астмы (рис. 3А, В).

Клинико-экономическая эффективность

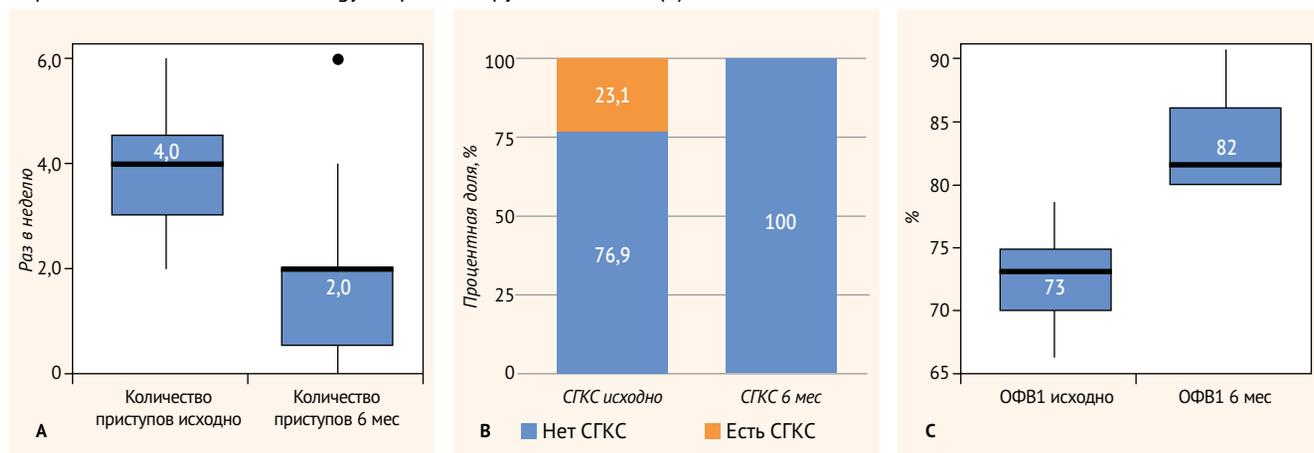
В расчет прямых затрат на лечение 1 пациента в течение 6 мес. были включены затраты на ингаляционную базисную терапию, затраты на вызовы СМП и госпитализации в круглосуточный стационар по поводу обострений БА. Прямые затраты на 1 пациента за 6 мес. до назначения Треледжи Эллипта составили 31763 руб. 56 коп. (табл. 2).

За 6 мес. терапии Треледжи Эллиптом не было вызовов СМП и госпитализаций, поэтому прямые затраты определялись только затратами на закупку препарата и составили 21240 руб. на 1 пациента за 6 мес. Таким образом, экономия средств при ведении 1 пациента

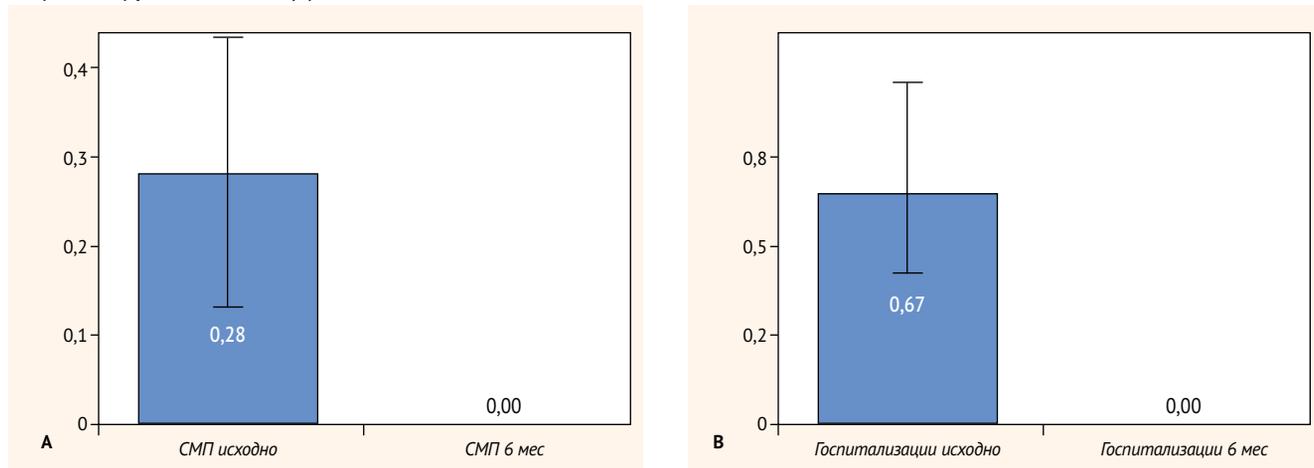
● **Рисунок 1.** Динамика баллов по АСТ-тесту у пациентов с БА на терапии Треледжи Эллипта в течение 6 мес. (А); динамика уровня контроля над БА на терапии Треледжи Эллипта в течение 6 мес. (В)
 ● **Figure 1.** Dynamics of ACT questionnaire scores in patients with asthma on Trelegy Ellipta therapy for 6 months (A); dynamics of asthma control level on Trelegy Ellipta therapy for 6 months (B)



● **Рисунок 2.** Динамика частоты приступов в неделю у пациентов с БА на терапии Треледжи Эллипта в течение 6 мес. (А); динамика приема СГКС у пациентов с БА на терапии Треледжи Эллипта в течение 6 мес. (В); динамика изменений ОФВ₁ у пациентов с БА на терапии Треледжи Эллипта в течение 6 мес. (С)
 ● **Figure 2.** Dynamics of the frequency of asthma attacks per week in patients on Trelegy Ellipta therapy for 6 months (A); dynamics of SGCS intake in patients with asthma on Trelegy Ellipta therapy for 6 months (B); dynamics of FEV₁ changes in patients with asthma on Trelegy Ellipta therapy for 6 months (C)



● **Рисунок 3.** Динамика вызовов СМП на терапии Треледжи Эллипта в течение 6 мес. (А); динамика госпитализаций на терапии Треледжи Эллипта в течение 6 мес. (В)
 ● **Figure 3.** Dynamics of ambulance calls on Trelegy Ellipta therapy for 6 months (A); dynamics of hospitalizations on Trelegy Ellipt therapy for 6 months (B)



● **Таблица 2.** Прямые затраты на ведение 1 пациента в течение 6 мес. до назначения Треледжи Эллипта
 ● **Table 2.** Direct costs of managing 1 patient for 6 months. before destination Trelegy Ellipta

Компоненты прямых затрат	На всех пациентов (n = 39) на 1 мес., руб., коп.	На 1 пациента на 1 мес., руб., коп.	На 1 пациента на 6 мес., руб., коп.	Сумма прямых затрат на 1 пациента за 6 мес.
Стоимость базисной ингаляционной терапии	87288,7*	2238,17	13429,02	31763,56
Компоненты прямых затрат	Тариф, руб., коп.	Количество вызовов СМП/госпитализаций на всех пациентов (n = 39) за 6 мес.	Средняя стоимость на 1 пациента за 6 мес., руб., коп.	
Стоимость вызовов СМП	2541	11	716,69	
Стоимость госпитализаций	28629	24	17617,85	

* подробный расчет приведен в Приложениях 1 и 2

в течение 6 мес. на Треледжи Эллипта составила 10523 руб. 56 коп.

При расчете соотношения «затраты/эффективность» за единицу эффективности был взят средний балл по АСТ-тесту как показатель уровня контроля над БА, достигнутый при применении исходного лечения и терапии препаратом Треледжи Эллипта.

Соотношение «затраты/эффективность» (СЕА) до начала терапии Треледжи Эллипта: $CEA_1 = 31763,56 / 13 = 2443$ руб. 35 коп. на единицу эффективности по уровню контроля БА (АСТ-тест).

Соотношение «затраты/эффективность» (СЕА) на терапии Треледжи Эллипта: $CEA_2 = 21240 / 21 = 1011$ руб. 43 коп. на единицу эффективности по уровню контроля БА (АСТ-тест).

$$CEA_1 / CEA_2 = 2443,35 / 1011,43 = 2,42$$

Таким образом, сравнение прямых затрат на единицу эффективности (уровень контроля БА по АСТ) до и после терапии показывает в 2,4 раза меньшие затраты на единицу эффективности при использовании препарата Треледжи Эллипта по сравнению с другими препаратами. Если экстраполировать прямые затраты на всю группу пациентов (n = 39), то будут получены следующие результаты:

$$ПЗ_1 = 31763,56 \times 39 = 1238778,84;$$

$$ПЗ_2 = 21240 \times 39 = 828360 \text{ руб.};$$

$$ПЭУ (ПЗ_2 - ПЗ_1) = 828360 - 1238778,84 = -410418 \text{ руб.} \\ 84 \text{ коп. за 6 мес.}$$

ОБСУЖДЕНИЕ

Тройная комбинация ИГКС + ДДБА + ДДХ в едином ингаляторе становится одной из доступных опций для достижения контроля над бронхиальной астмой в реальной клинической практике. На данный момент показана эффективность этих препаратов в уменьшении риска обострений, увеличении времени до наступления первого обострения и улучшении функции дыхания не только в отдельных РКИ [16–19], но и в систематических обзорах и метаанализах [21–23]. В РКИ чаще используется опросник АСО для оценки уровня контроля. В реальной клинической практике удобен опросник АСТ-тест [24]. В исследовании CAPTAIN 62% пациентов отметили клинически значимое улучшение состояния [16]. Нам удалось достичь хорошего контроля (АСТ ≥ 20 баллов) у 84,7% пациентов.

P. Rogliani et al. выявили, что высокие дозы ИГКС в тройной терапии эффективнее средних в улучшении функции дыхания и уменьшении риска тяжелых обострений [21]. В нашем исследовании повышение ОФВ₁ и уменьшение обострений получилось и на средней дозе ИГКС в тройной комбинации.

Отсутствие обострений в течение 6 мес. у пациентов на терапии Треледжи Эллипта соответствует данным рандомизированных исследований. В систематическом обзоре L.H.Y. Kim et al. показали, что в среднем время до первого обострения составило 46,4 нед. (Q1–Q3: 35,3–52,0) [23].

Исследования тройной терапии в разных ингаляторах (ИГКС/ДДБА + ДДХ) также выявили эффективность в отношении уменьшения обострений и повышения ОФВ₁ [5, 25], но пациенты в исследованиях были более привержены к терапии и режиму приема препаратов. Использование одного устройства для ингаляций вместо двух в режиме 1 раз в сутки, а не дважды в сутки в реальной клинической практике повышает комплаенс больных [26–28].

Несмотря на то, что стоимость Треледжи Эллипта превышает стоимость комбинации ИГКС/ДДБА + ДДХ в двух разных ингаляторах, нам удалось показать клинико-экономическую эффективность тройной терапии в одном ингаляторе на единицу эффективности (уровень контроля БА по числу баллов АСТ-теста) за счет снижения прямых затрат на вызовы СМП и госпитализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за 6 мес. терапии тройной комбинацией (ИГКС + ДДБА + ДДХ) в едином ингаляторе Треледжи Эллипта у пациентов с БА (n = 39), по сравнению с предшествующей терапией, наблюдалось значимое улучшение контроля над астмой, отказ от приема СГКС, статистически значимое улучшение функции внешнего дыхания. Положительная клинико-функциональная динамика сопровождалась уменьшением числа госпитализаций и вызовов СМП по поводу обострений БА до нуля, снижением прямых затрат на единицу эффективности в 2,4 раза и предотвращением экономического ущерба на 410418 руб. за 6 мес.



Поступила / Received 18.01.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022
 Принята в печать / Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

- Bernstein D.I., Bateman E.D., Woodcock A., Toler W.T., Forth R., Jacques L. et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma*. 2015;52(10):1073–1083. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1056350>.
- Davis J., Trudo F., Siddall J., Small M. Burden of asthma among patients adherent to ICS/LABA: A real-world study. *J Asthma*. 2019;56(3):332–340. <http://doi.org/10.1080/02770903.2018.1455858>.
- Lee L.K., Obi E., Paknis B., Kavati A., Chippis B. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. *J Asthma*. 2018;55(2):208–219. <http://doi.org/10.1080/02770903.2017.1316394>.
- Sulaiman I., Greene G., MacHale E., Seheult J., Mokoka M., D'Arcy S. et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Resp J*. 2018;51(1):1701126. <https://doi.org/10.1183/13993003.01126-2017>.
- Casale T.B., Bateman E.D., Vandewalker M., Virchow J.C., Schmidt H., Engel M. et al. Tiotropium Respimat Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):923–935.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.037>.
- FitzGerald J.M., Sadatsafavi M. Triple therapy in a single inhaler: a new option for uncontrolled asthma. *Lancet*. 2019;394(10210):1690–1692. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32216-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32216-0).
- Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., Busse W.W., Clark T.J.H., Pauwels R.A. et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? *Am J Resp Crit Care Med*. 2004;170(8):836–844. <http://doi.org/10.1164/rccm.200401-0330C>.
- Partridge M.R., Dal Negro R.W., Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):315–323. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00056>.
- Demoly P., Paggiaro P., Plaza V., Bolge S.C., Kannan H., Sohler B. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev*. 2009;18(112):105–112. <http://doi.org/10.1183/09059180.00001209>.
- Sims E.J., Price D., Haughey J., Ryan D., Thomas M. Current Control and Future Risk in Asthma Management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(4):217–225. <https://doi.org/10.4168/aaair.2011.3.4.217>.
- Bavbek S., Mungan D., Türkteş H., Mısırlıgil Z., Gemicioğlu B., ADVISE Study Group. A cost-of-illness study estimating the direct cost per asthma exacerbation in Turkey. *Respir Med*. 2011;105(4):541–548. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.10.011>.
- Ivanova J.I., Bergman R., Birnbaum H.G., Colice G.L., Silverman R.A., McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1229–1235. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.039>.
- Lane S., Molina J., Plusa T. An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (COAX). *Respir Med*. 2006;100(3):434–450. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.06.012>.
- Zeiger R.S., Schatz M., Li Q., Chen W., Khatri D.B., Gossage D., Tran T.N. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):741–750. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.06.005>.
- Suruki R.Y., Daugherty J.B., Boudiaf N., Albers F.C. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):74. <http://doi.org/10.1186/s12890-017-0409-3>.
- Lee L.A., Bailes Z., Barnes N., Boulet L-P., Edwards D., Fowler A. et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):69–84. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30389-1](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30389-1).
- Virchow J.C., Kuna P., Paggiaro P., Papi A., Singh D., Corre S. et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737–1749. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9).
- Gessner C., Kornmann O., Maspero J., van Zyl-Smit R., Krüll M., Salina A. et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020;170:106021. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021>.
- Kerstjens H.A.M., Maspero J., Chapman K.R., van Zyl-Smit R.N., Hosoe M., Tanase A-M. et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1000–1012. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9).
- Андрианова Г.Н., Каримова А.А., Бадаев Ф.И. *Фармакоэкономика*. Екатеринбург: УГМУ; 2017. 196 с. Режим доступа: <http://elib.usma.ru/handle/usma/1025>.
- Андрианова Г.Н., Каримова А.А., Бадаев Ф.И. *Pharmacoeconomics*. Ekaterinburg: Ural State Medical University; 2017. 196 p. Available at: <http://elib.usma.ru/handle/usma/1025>.
- Rogliani P., Ritondo B.L., Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of phase III studies. *Eur Resp J*. 2021;58(3):2004233. <http://doi.org/10.1183/13993003.04233-2020>.
- Agusti A., Fabbri L., Lahousse L., Singh D., Papi A. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy*. 2021. <http://doi.org/10.1111/all.15076>.
- Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A., O'Byrne P.M., Chu D.K. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021;325(24):2466–2479. <http://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>.
- Korn S., Both J., Jung M., Hübner M., Taube C., Buhl R. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):474–479. <http://doi.org/10.1016/j.anaai.2011.09.001>.
- Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R., Paggiaro P., Beck E., Vandewalker et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198–1207. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1208606>.
- Zhang S., King D., Rosen V.M., Ismaila A.S. Impact of Single Combination Inhaler versus Multiple Inhalers to Deliver the Same Medications for Patients with Asthma or COPD: A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:417–438. <http://doi.org/10.2147/COPD.S234823>.
- Parimi M., Svendsater H., Ann Q., Gokhale M., Gray C.M., Hinds D. et al. Persistence and Adherence to ICS/LABA Drugs in UK Patients with Asthma: A Retrospective New-User Cohort Study. *Adv Ther*. 2020;37(6):2916–2931. <http://doi.org/10.1007/s12325-020-01344-8>.
- Stanford R.H., Averell C., Parker E.D., Blauer-Peterson C., Reinsch T.K., Buikema A.R. Assessment of Adherence and Asthma Medication Ratio for a Once-Daily and Twice-Daily Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β -Agonist for Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1488–1496.e7. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.12.021>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Наумова В.В., Бельтюков Е.К.

Написание текста – Наумова В.В., Бельтюков Е.К.

Обзор литературы – Наумова В.В., Шевцева Е.В.

Анализ материала – Наумова В.В., Абдуллаев В.Х.,

Статистическая обработка – Наумова В.В., Шевцева Е.В.

Contribution of the authors:

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov

Text development – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov

Literature review – Veronika V. Naumova, Ekaterina V. Shevtseva

Material analysis – Veronika V. Naumova, Vugar Ch. Abdullaev

Statistical processing – Veronika V. Naumova, Ekaterina V. Shevtseva

Информация об авторах:

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; nika.naumova@gmail.com

Бельтюков Евгений Кронинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; asthma@mail.ru

Абдуллаев Вугар Ханларович, врач-пульмонолог, Красноуфимская районная больница; 623300, Россия, Свердловская обл., Красноуфимск, ул. Транспортная, д. 12; Vuga-222@rambler.ru

Шевцева Екатерина Валерьевна, ординатор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; bobyleva.katya@mail.ru

Information about the authors:

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; nika.naumova@gmail.com

Evgeny K. Belyukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; asthma@mail.ru

Vugar Ch. Abdullaev, Pulmonologist, Krasnoufimsk Regional Hospital; 12, Transportnaya St., Sverdlovsk Region, Krasnoufimsk, Russia, 623300; Vuga-222@rambler.ru

Ekaterina V. Shevtseva, Resident of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; bobyleva.katya@mail.ru

Приложение 1 / Annex 1

Расчет стоимости базисной ингаляционной терапии в исследуемой группе больных
Calculation of the costs of backbone inhalation therapy in the study group of patients

МНН и дозировка	Режим приема, в сутки	Количество доз на месяц на 1 пациента	Минимальная стоимость на месяц на 1 пациента, руб., коп.	Количество пациентов, принимающих препарат	Сумма на месяц, руб., коп.
Будесонид + формотерол 160/4,5	по 2 дозы 2 раза	120	1374,99	12	16499,88
Будесонид + формотерол 160/4,5	по 1 дозе 2 раза	60	718,5	7	5029,5
Салметерол + флутиказон 25/125	по 2 дозы 2 раза	120	839,41	9	7554,69
Салметерол + флутиказон 50/500	по 1 дозе 2 раза	60	1327,57	3	3982,71
Беклометазон + формотерол 100/6	по 2 дозы 2 раза	120	1833,20	8	14665,6
Тиотропия бромид 2,5 мкг/доза	2 дозы	60	1719,84	23	39556,32
Итого					87288,7

Приложение 2 / Annex 2

Стоимость ингаляционной базисной терапии, ГРЛС
The costs of backbone inhalation therapy, State Register of Medicinal Products

МНН	Торговое название	Дозировка, количество доз в упаковке	Стоимость упаковки, руб.
Будесонид + формотерол	Респифорб	160 мкг + 4,5 мкг, 60 доз	718,5
Будесонид + формотерол	Формисонид	160 мкг + 4,5 мкг, 60 доз	806,72
Будесонид + формотерол	Симбикорт Турбухалер	160 мкг + 4,5 мкг, 60 доз	881,81
Будесонид + формотерол	Респифорб	160 мкг + 4,5 мкг, 120 доз	1374,99
Будесонид + формотерол	Формисонид	160 мкг + 4,5 мкг, 120 доз	1543,83
Будесонид + формотерол	ДуоРесп Спиромакс	160 мкг + 4,5 мкг, 120 доз	1483,46
Будесонид + формотерол	Симбикорт Турбухалер	160 мкг + 4,5 мкг, 120 доз	1687,52
Салметерол + флутиказон	Сальмекорт	25 мкг + 125 мкг, 120 доз	839,41
Салметерол + флутиказон	Серетид	25 мкг + 125 мкг, 120 доз	1162,91
Салметерол + флутиказон	Салтиказон	50 мкг + 500 мкг, 60 доз	1327,57
Салметерол + флутиказон	Серетид	50 мкг + 500 мкг, 60 доз	1611,32
Беклометазон + формотерол	Фостер	100 мкг + 6 мкг, 120 доз	1833,20
Тиотропия бромид	Спирива Респимат	2,5 мкг/доза, 60 доз, 4 мл	1719,84
Вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат	Треледжи Эллипта	22 мкг + 55 мкг + 92 мкг/доза, 30 доз	3540,00

Примечание. Жирным выделены позиции, взятые для расчетов как самые низкие по цене из имеющихся аналогов

Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения в России

Д.С. Куличенко, <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>

К.С. Павлова , <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>, ksenimedical@gmail.com

О.М. Курбачева, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Н.И. Ильина, <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Учитывая распространенность бронхиальной астмы (БА) и особенно тяжелой атопической БА, требующей тщательно отобранной и дорогостоящей терапии, появление среди препаратов иммунобиологической терапии отечественного биосимиляра омализумаба делает выбор лечения для данной категории более доступным. В статье представлены результаты наблюдательного открытого проспективного клинического исследования биоаналогичного препарата омализумаба у пациентов с тяжелой атопической БА.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость биосимиляра отечественного производства в условиях обычной клинической практики.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 10 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 55 лет с документально подтвержденной атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, не имевших контроля на момент включения в исследование (ACQ-5 \geq 1,5, ОФВ1 < 80% от должных величин (д. в.)). В течение 26 нед. все пациенты получали биосимиляр отечественного производства (омализумаб, Россия) в дозе, рассчитанной согласно инструкции к препарату. Оценка эффективности терапии проводилась с учетом динамики симптомов, результатов заполнения опросника ACQ-5, исследования функции внешнего дыхания, пиковой скорости выдоха, количества обострений БА и использования ресурсов здравоохранения.

Результаты. По результатам анализа данных на фоне терапии омализумабом все пациенты продемонстрировали снижение ночных и дневных приступов, уменьшение одышки, снижение потребности в короткодействующих β_2 -агонистах. Улучшение контроля над симптомами БА наблюдалось уже через 1 мес. (Δ ACQ-5 1,6 [1,2; 2,4] балла, $p = 0,0002$ в сравнении с исходными данными) с сохранением тенденции к дальнейшему повышению в течение 6 мес. исследования. Отмечено статистически значимое повышение ОФВ1: исходно 56,7% [51,25; 61,8] от д. в.; через 1 мес. 67,5% [63,45; 70,6] от д. в., $p = 0,00003$; через 6 мес. 80,6% [80,55; 84,05] от д. в., $p < 0,001$. У всех пациентов, получавших терапию биоаналогичным препаратом омализумаб, удалось снизить объем базисной терапии. За 6 мес. наблюдения не зарегистрировано ни одного обострения БА.

Выводы. На основании результатов проведенного исследования было показано, что назначение биоаналогичного препарата омализумаб пациентам с тяжелой атопической БА способствует улучшению контроля над симптомами БА, увеличению ОФВ1 и снижению количества обострений и хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: атопическая бронхиальная астма, моноклональные антитела, иммунобиологическая терапия, омализумаб, биосимиляр

Для цитирования: Куличенко Д.С., Павлова К.С., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения в России. *Медицинский совет.* 2022;16(4):15–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-15-23>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Personalized targeted therapy of moderate and severe atopic asthma in Russia

Darya S. Kulichenko, <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>

Ksenia S. Pavlova , <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>, ksenimedical@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Natalia I. Ilina, <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Taking into account the prevalence of asthma and especially severe atopic asthma which requires carefully selected and expensive therapy, the appearance of the domestic biosimilar omalizumab among biological therapy drugs makes the choice of treatment for this category more affordable. The article presents the results of an observational open prospective clinical trial of the omalizumab biosimilar in severe atopic asthma patients.

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of the domestic production biosimilar in the real clinical practice.

Materials and methods. The study involved 10 adult patients aged 19 to 55 years with a diagnosis of moderate to severe uncontrolled persistent asthma treated with medium to high dose ICS and second & more controller (ACQ-5 \geq 1,5, FEV1 < 80% of the predicted normal value). For 26 weeks all patients received the omalizumab. The evaluation of the efficacy was provided taking into account asthma symptoms improvement the results of ACQ-5, FEV1, PEF, asthma exacerbations and the use of health resources.

Results. According to the results of data analysis due to omalizumab all patients demonstrated reducing daily asthma symptoms, nocturnal awakening and night time symptom, shortness of breath and SABA using. An asthma control improvement was observed after 1 month treatment (Δ ACQ-5 1.6 [1.2; 2.4], $p = 0.0002$ compared to the baseline data) with a continued tendency to further increase during 6 months of the study. A statistically significant increase in FEV1 was noted (initially, FEV1 56.7% [51.25; 61.8] of the predicted; after 1 month, FEV1 67.5% [63.45; 70.6] of the predicted, $p = 0.00003$; after 6 months, FEV1 80.6% [80.55; 84.05] of the predicted, $p < 0.001$). Omalizumab biosimilar used allowed to reduce the background asthma therapy. No asthma exacerbation was registered due to 26 weeks omalizumab treatment.

Conclusions. Based on the results of the study, it was shown that the administration of the omalizumab biosimilar to patients with severe atopic asthma improves control over the symptoms, lung function and reduces the amount of asthma exacerbations, and has a good safety.

Keywords: atopic asthma, monoclonal antibodies, immunobiological therapy, omalizumab, biosimilar

For citation: Kulichenko D.S., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Ilina N.I. Personalized targeted therapy of moderate and severe atopic asthma in Russia. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-15-23>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это распространенное хроническое заболевание легких, характеризующееся наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей¹ [1, 2]. БА – серьезная медико-социальная проблема, так как является одной из важных причин инвалидизации и смертности населения. В настоящее время в мире зарегистрировано 358 млн больных БА, при этом к 2025 г. прогнозируется увеличение числа страдающих этой патологией еще как минимум на 100 млн² [1–4]. По данным официальной статистики на конец 2019 г. всего в РФ зарегистрировано 1,5 млн больных БА, но с учетом результатов эпидемиологических исследований предположительная распространенность БА составляет «10 млн чел.»³ [4–8].

БА – гетерогенное заболевание, представленное различными фенотипами и варьирующееся по тяжести течения, частоте обострений и индивидуальному ответу на фармакотерапию [1, 9].

Несмотря на регулярное применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и других противоастматических препаратов, у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА не удается достичь полного контроля над симптомами заболевания, что приводит к частым обострениям. Хотя к категории неконтролируемой тяжелой БА относится менее 5% от числа всех пациентов с БА, именно на них приходится 50% экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [9]. Тяжелые обострения требуют стационарного лечения, нередко с использованием реанимационных подразделений, а для лечения любого обострения применяются системные глюкокортикостеро-

иды (сГКС), обладающие выраженными побочными действиями. В конечном счете терапия, приводящая к снижению количества обострений БА, является мерой, сберегающей ресурсы здравоохранения и сокращающей количество дней нетрудоспособности [10].

Последние десятилетия были посвящены открытиям и изучением биологических эффектов моноклональных антител, которые претерпели огромную трансформацию из объектов для научных исследований в одно из самых современных и эффективных средств лечения пациентов с различной патологией [10–12]. Продолжаются исследования по изучению эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов, а также ранее известных генно-инженерных биологических препаратов с целью расширения спектра показаний. В общей сложности пять моноклональных антител в настоящее время одобрены для лечения тяжелой БА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб. Эти препараты продемонстрировали эффективность в лечении БА с улучшением функции легких, снижением частоты обострений и уменьшением пероральной дозы ГКС у лиц разных возрастных групп [11].

Учитывая центральную роль иммуноглобулина E (IgE) в патогенезе атопической БА, применение анти-IgE моноклональных антител при данной патологии представляет наиболее целесообразным [13].

Снижая уровень циркулирующего свободного IgE, омализумаб препятствует связыванию IgE с высокоаффинными FcεR1 и с низкоаффинными FcεR2 рецепторами, предотвращая высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов при стимуляции их специфическим аллергеном [13–15]. Посредством уменьшения экспрессии FcεR1 на дендритных клетках омализумаб может подавлять процессинг антигена (аллергена) и представление его Т-клеткам. Следовательно, это может препятствовать дифференцировке их в Th2-клетки, подавлению активации Th2-лимфоцитов и приводить к снижению продукции Th2-цитокинов. Таким образом, омализумаб

¹ Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

² Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

³ Центр медицинской статистики НИИОЗММ ДЗМ. Режим доступа: <https://niioz.ru/news/vsemirnyy-den-borby-s-bronkhialnoy-astмой-zabolevaemost-v-moskve/>.

может действовать на раннюю и позднюю фазы аллергического ответа [13–15].

Омализумаб применяется в клинической практике на протяжении более 15 лет в качестве дополнительной терапии при atopической БА тяжелой степени [16–22]. На сегодняшний день накоплен продолжительный опыт успешного применения омализумаба в терапии тяжелой atopической БА и крапивницы [22–29].

В РФ был разработан отечественный биоаналог омализумаба – препарат Генолар® (АО «Генериум», Россия). В проведенных клинических исследованиях (КИ) биосимиляр Генолар® продемонстрировал сопоставимую с референтным препаратом эффективность и безопасность в лечении персистирующей atopической БА тяжелого течения [30].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы проводилось сравнение эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналогичного препарата омализумаба Генолар® (АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) в лечении персистирующей atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются при терапии IV степени (Global Initiative for Asthma – GINA 2017), с целью установления их сопоставимости для дополнительной терапии пациентов с БА. В исследование был включен 191 взрослый пациент в возрасте от 18 до 75 лет с неконтролируемой БА на базисной терапии IV степени (GINA 2017). Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе (n = 127) получали препарат омализумаба Генолар® в течение 52 нед., во 2-й группе (n = 64) – препарат омализумаба Ксолар® в течение 26 нед. В качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале глобальной оценки эффективности GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness) через 26 нед. сравнительного исследования. По результатам анализа данных было показано, что в популяции пациентов, которые завершили исследование согласно протоколу, доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE в 1-й группе составила 57,4%, во 2-й – 45,2% (p = 0,132). По результатам анализа безопасности продемонстрирована сопоставимость исследуемого и референтного препаратов по частоте развития нежелательных явлений. По результатам анализа частоты выявления общих антилекарственных антител к омализумабу показано отсутствие выработки антител в ответ на введение исследуемых препаратов [30]. В данном исследовании была подтверждена гипотеза не уступающей оригинальному препарату эффективности биоаналога [30].

Вопрос трансляции данных рандомизированных КИ (РКИ) в широкую клиническую практику является актуальным во всех областях медицины, так как пациенты, принимающие участие в РКИ, и пациенты в реальной практике могут отличаться. Критерии включения и невключения в РКИ существенно ограничивают контингент участвующих пациентов по сопутствующей патологии, курению и другим триггерным факторам, оказывающим влияние на течение заболевания.

Целью нашего наблюдательного исследования было оценить эффективность и переносимость биоаналогичного омализумаба отечественного производства в условиях обычной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе клиники ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. В открытое наблюдательное проспективное исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, страдающие персистирующей atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения со стажем заболевания более 2 лет и не имевшие контроля БА на момент включения в исследование (Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) \geq 1,5 балла, объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) – менее 80% от должных величин (д. в.)). Диагноз и степень тяжести БА устанавливались в соответствии с критериями GINA 2021. Предварительно у пациентов было получено устное и письменное согласие на участие в 24-недельном наблюдательном исследовании (форма информации для больного и информированного согласия).

Критерии включения пациентов в исследование:

- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- мужчины и женщины любой расовой принадлежности;
- возраст от 18 до 75 лет;
- больные с историей персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения не менее 2 лет;
- необходимость коррекции проводимой базисной терапии IV–V степени по GINA (отсутствие контроля);
- способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования;
- пациенты, ранее не получавшие иммунобиологическую терапию.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись:

- повышенная чувствительность к омализумабу;
- вес пациента и исходный уровень общего IgE, не позволяющие подобрать дозу и режим введения омализумаба согласно инструкции к препарату.

В рамках первого визита всем пациентам проводилась оценка параметров клинико-лабораторного обследования (клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, определение уровня общего IgE в сыворотке крови), аллергологического обследования (определение специфических IgE к респираторным аллергенам в сыворотке крови, Phadia ImmunoCAP), результатов опросника ACQ-5, исследования функции внешнего дыхания (ФВД), показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ). После оценки результатов обследования и при соответствии критериев включения/невключения осуществлялось введение биоаналогичного препарата омализумаба, дозу и режим введения препарата назначали индивидуально в зависимости от веса пациента и исходного уровня общего IgE (в соответствии с инструкцией к препарату).

В дальнейшем пациенты ежедневно в дневниках отмечали выраженность симптомов БА, утром и вечером фиксировали показатели ПСВ, потребность в короткодействующий β_2 -агонистов (КДБА).

На контрольных визитах через 1 (2-й визит), 3 (3-й визит) и 6 мес. (4-й визит) врачом-исследователем проводились проверка заполнения ежедневных дневников с оценкой контроля над симптомами БА, исследование функции внешнего дыхания, результатов заполнения опросника ACQ-5, оценка ПСВ, оценка количества обострений БА.

Обострение БА определялось как ухудшение, характеризующееся усилением симптомов, ухудшением показателей внешнего дыхания, увеличением потребности использования КДБА, признаков тахипноэ и тахикардии, снижением насыщения крови кислородом и необходимостью назначения сГКС не менее 3 дней подряд или не менее чем двукратное повышение объема сГКС-терапии для пациентов, исходно находившихся на оральных ГКС.

Также на контрольных визитах врачом-исследователем проводилась оценка использования ресурсов здравоохранения: количество обращений за медицинской помощью (визиты к врачу, вызов бригады скорой помощи); количество госпитализаций; количество дней нетрудоспособности.

Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA 10.0. Количественные и порядковые величины представлены в виде $M [q_{25}; q_{75}]$, где M – медиана выборки, q_{25} – q_{75} – межквартильный размах (q_{25} – 25%-й квартиль, q_{75} – 75%-й квартиль), Min – Max – минимальные и максимальные значения.

Сравнение данных опросника и ОФВ1 в различных контрольных точках в пределах одного вида таргетной терапии (омализумаб) проводилось с помощью критерия Фридмана с поправкой на множественность по Данну, различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп пациентов

В исследовании приняли участие 10 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст составил $42,8 \pm 12,72$ года) с документально подтвержденной атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения (в среднем продолжительность анамнеза заболевания составила $22,2 \pm 9,01$ года).

Все включенные пациенты получали терапию в соответствии со степенью тяжести заболевания (IV–V ступени по GINA) и демонстрировали неэффективность проводимой терапии: ACQ-5 – $2,4 [2,4; 3,6]$ балла, более двух обострений БА за прошедший год, потребовавших применения сГКС курсами более 3 дней. У всех пациентов предварительно были исключены такие факторы отсутствия контроля БА, как неправильная техника выполнения ингаляции препаратов базисной терапии, влияние сопутствующей патологии и используемых препаратов, подтверждена приверженность к лечению.

Из сопутствующих заболеваний все 10 пациентов имели аллергический ринит, 5 пациентов – хронический полипозный риносинусит (у 2 пациентов в анамнезе проводилось хирургическое лечение с последующим рецидивом роста полипов); 4 пациента имели продолжительный стаж курения (более 10 пачка/лет) с развитием сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); 4 пациента имели различные заболевания сердечно-сосудистой системы (в основном артериальную гипертензию и нарушение сердечного ритма), данные заболевания были скомпенсированы соответствующей терапией.

В структуре сенсбилизации превалировала сенсбилизация к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), у 7 пациентов – к аллергенам пыльцы березы, у 6 пациентов – к эпидермальным аллергенам, у 3 – к аллергенам злаковых трав, у 2 – к аллергенам пыльцы сорных трав.

В качестве базисной терапии все пациенты получали высокие или средние дозы иГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), 6 пациентов дополнительно получали антагонист лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), 4 – длительно действующий М-холинолитик (тиотропия бромид) и 3 – пероральные ГКС (табл. 1).

До начала терапии омализумабом у всех пациентов отмечались выраженные нарушения функции дыхания по обструктивному типу (ОФВ1 $56,7\% [51,25; 61,8]$ от д. в.).

Подбор режима и дозы омализумаба проводился с учетом общего уровня IgE (в среднем IgE составил $197 [110,25; 398,75]$ МЕ/мл) и веса пациента (табл. 2).

Оценка эффективности терапии

Все пациенты, закончившие исследование, отметили значительное уменьшение выраженности симптомов БА на фоне терапии омализумабом.

Уже через 1 мес. от начала терапии пациенты продемонстрировали снижение ночных и дневных приступов, уменьшение одышки, потребности в КДБА (Δ ACQ-5 через 1 мес. в сравнении с исходными данными составила $1,6 [1,2; 2,4]$, $p = 0,0002$; сохраняла тенденцию к дальнейшему увеличению в продолжении терапии и к 6-му месяцу достигла $1,8 [1,6; 3,1]$ $p = 0,0001$) (рис. 1).

Отмечены статистически значимое улучшение легочной функции и повышение ОФВ1 через 1 мес. от начала терапии омализумабом (ОФВ1 $67,5\% [63,45; 70,6]$ от д. в., $p = 0,00003$) с тенденцией к последующему увеличению на протяжении всего наблюдения: через 3 мес. ОФВ1 $80,6\% [74,15; 82,6]$ от д. в. и через 6 мес. ОФВ1 $80,6\% [80,55; 84,05]$ от д. в. (рис. 2).

Оценка объема применяемой противоастматической базисной терапии

В первую очередь хотелось бы отметить возможность уменьшения вплоть до полной отмены сГКС у 3 пациентов на фоне терапии омализумабом: снижение дозы начинали через 4 нед. от старта терапии Геноларом® по индивидуальной схеме в зависимости от исходной дозы и при условии сохранения контроля над симптомами БА. У 2 пациентов удалось уйти от дополнительного контролирующего препарата (тиотропия бромид или монтелукаста).

● **Таблица 1.** Оценка используемой базисной терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой исходно и через 6 месяцев от начала терапии омализумабом

● **Table 1.** Evaluation of the backbone therapy used in patients with moderate to severe bronchial asthma at baseline and 6 months after initiation of omalizumab therapy

Пациент	Исходно, до терапии омализумабом (доза в сутки)	Через 6 месяцев от начала лечения омализумабом (доза в сутки)
1	Будесонид/формотерол 960/27 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг
	Тиотропия бромид 5 мкг	
2	Будесонид/формотерол 960/27 мкг	Будесонид/формотерол 960/27 мкг
	Тиотропия бромид 5 мкг	Тиотропия бромид 5 мкг
	Метилпреднизолон 4 мг	
3	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Тиотропия бромид 5 мкг	Тиотропия бромид 5 мкг
4	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	
5	Флутиказона пропионат/ сальметрол 500/100 мкг	Флутиказона пропионат/ сальметрол 500/100 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг
6	Будесонид/формотерол 800/24 мкг	Будесонид/формотерол 800/24 мкг
	Метилпреднизолон 4 мг	
7	Будесонид/формотерол 960/27 мкг	Будесонид/формотерол 960/27 мкг
	Тиотропия бромид 5 мкг	Тиотропия бромид 5 мкг
	Метилпреднизолон 4 мг	
8	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг
9	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг
10	Будесонид/формотерол 640/18 мкг	Будесонид/формотерол 640/18 мкг
	Монтелукаст 10 мг	Монтелукаст 10 мг

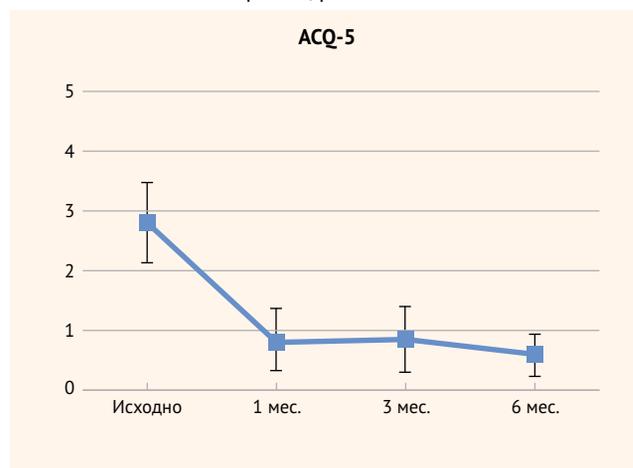
● **Таблица 2.** Дозы и режим введения омализумаба

● **Table 2.** Posology and dosing schedule of omalizumab

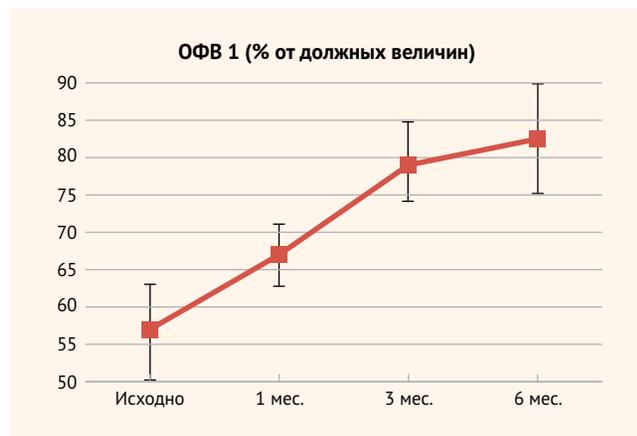
Пациент	Доза омализумаба, мг	Режим введения
1	150	1 раз в 4 недели
2	600	1 раз в 2 недели
3	600	1 раз в 4 недели
4	300	1 раз в 4 недели
5	300	1 раз в 4 недели
6	300	1 раз в 4 недели
7	300	1 раз в 4 недели
8	300	1 раз в 4 недели
9	150	1 раз в 4 недели
10	450	1 раз в 4 недели

● **Рисунок 1.** Динамика оценки ACQ-5 у пациентов на фоне терапии омализумабом в контрольных точках, $p = 0,0002$

● **Figure 1.** Changes in ACQ-5 scores in patients taking omalizumab at control points, $p = 0.0002$



- **Рисунок 2.** Динамика оценки ОФВ1 (% от должных величин) у пациентов на фоне терапии омализумабом в контрольных точках, $p = 0,00003$
- **Figure 2.** Changes in FEV1 evaluation (% of due values) in patients taking omalizumab at control points, $p = 0.00003$



Оценка использования ресурсов здравоохранения

Ни у одного из пациентов в течение 6 мес. лечения омализумабом не отмечалось обострения БА, потребовавшего применения сГКС курсом более 3 дней. В связи с улучшенным контролем над симптомами пациенты не имели необходимости внепланового обращения за медицинской помощью по поводу БА, не нуждались в вызовах скорой медицинской помощи и не были госпитализированы по поводу обострения БА. В связи с отсутствием обострений не отмечено пропуска дней на рабочем месте.

Оценка нежелательных явлений

На протяжении всего периода наблюдения ни у одного пациента не было отмечено нежелательных явлений, связанных с введением препарата, что свидетельствовало о хорошем профиле безопасности биоаналогичного омализумаба.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент О.К.А., 42 года, обратился с жалобами на одышку при физической нагрузке, кашель с выделением светлой мокроты, заложенность носа.

Анамнез заболевания. Страдает БА с 15 лет, когда на фоне острой пневмонии впервые развился приступ удушья, получал небулайзерную бронхолитическую терапию. В последующем отмечал повторные приступы затруднения дыхания, свистящее дыхание при массивном контакте с домашней пылью, на фоне простудных заболеваний. В качестве базисной противоастматической терапии вначале получал флутиказона пропионат / сальметерол 500/100 мкг/сут. В дальнейшем в связи с отсутствием контроля терапия была изменена, в течение последних 12 мес. получал будесонид/формотерол 960/27 мкг/сут, тиотропия бромид 5 мкг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут; при этом сохранялись малопродуктивный кашель, одышка. В связи с тяжелым течением БА неоднократно проводились курсы сГКС (за последние 12 мес. 2 обострения, потребовавшие стационарного лечения), частые курсы антибактериальной терапии по поводу обострений бронхита и пневмоний (в анамнезе 7 рентгенологически под-

твержденных пневмоний). В общей сложности за предыдущие 12 мес. по причине нетрудоспособности пациент не посещал работу в течение 34 дней.

Данные объективного осмотра. Рост 161 см, масса тела 64 кг. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. Носовое дыхание умеренно затруднено. При аускультации дыхание жесткое, выслушиваются множественные сухие хрипы по всем полям аускультации. Частота дыхания (ЧД) 18–19 в мин, $SpO_2 = 95\%$. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд/мин. Артериальное давление (АД) 130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Показатель при оценке контроля БА по АСQ-5 – 2,6 балла.

Лабораторно-инструментальные данные. При обследовании уровень эозинофилов периферической крови 240 кл/мкл. При проведении спирометрии была выявлена выраженная бронхиальная обструкция: ОФВ1 1,86 л (59% от д. в.), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 2,85 л (72% от д. в.), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) 2,29 л (60% от д. в.), индекс Тиффно (ИТ, отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ) 82%. Тест на обратимость бронхиальной обструкции положительный (прирост ОФВ1 после ингаляции 400 мкг салбутамола составил +12,6%, +234 мл). Пациент не имел ошибок в технике использования ингаляторов базисной терапии и имел высокую приверженность к лечению.

Аллергологическое обследование. При определении специфических IgE была выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам и аллергенам пыльцы деревьев. Общий IgE 73 МЕ/мл.

Клинический диагноз: БА, смешанная форма (атопическая и неаллергическая), тяжелого течения, ГКС-зависимая, неконтролируемая. Дыхательная недостаточность (ДН) 0–1-й степени. Аллергический ринит, конъюнктивит, персистирующее течение. Сенсibilизация к бытовым аллергенам. Латентная сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приема высоких доз иГКС/ДДБА и сГКС послужило основанием для подключения таргетной терапии – омализумаба 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Через 1 мес. от начала лечения пациент отметил значительное улучшение самочувствия: уменьшились одышка, кашель и частота приступов затрудненного дыхания, что подтвердилось результатами функционального обследования и позволило начать снижение сГКС. При мониторинге состояния пациента через 6 мес. от начала терапии отмечалось дальнейшее улучшение показателей спирометрии – ОФВ1 2,57 л (81%), контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке. За 6 мес. лечения омализумабом обострений БА не было, несмотря на изменения в базисной терапии – отмену сГКС, соответственно, пациент не нуждался в открытии листка нетрудоспособности и ни разу не пропустил работу по причине обострения БА. Пациент через 6 мес. от начала лечения отметил полное отсутствие одышки, в связи с этим он возобновил занятия спортом – бег на расстояние 4–5 км без признаков одышки, кашля или приступов затрудненного дыхания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка С.Д.С., 19 лет, обратилась с жалобами на ежедневные приступы затрудненного дыхания, одышку при физической нагрузке, сухой кашель, заложенность носа, отсутствие обоняния в течение 4 лет.

Анамнез заболевания. С 5 лет отмечала сезонные (апрель – май) симптомы ринита, конъюнктивита с тенденцией к утяжелению проявлений и расширению сезона (до конца августа). В возрасте 12 лет диагностирован полипозный риносинусит (ПРС), была проведена эндоскопическая полипотомия носа (FESS). В возрасте 14 лет в сезон пыления причинно-значимых аллергенов впервые развился приступ удушья, использовала бронхолитические средства ситуационно. В последующем стала отмечать ежедневные приступы удушья, пульмонологом по месту жительства выставлен диагноз БА, назначен будесонид/формотерол 640/18 мкг/сут. В плане ПРС через 2 года после первой FESS отмечен рецидив роста полипов в полости носа, верхнечелюстных и лобных пазух, выполнена повторная FESS, дополнительно назначен монтелукаст 10 мг/сут, однако через 3 года отмечено повторное произрастание полипов, и выполнена 3-я FESS. Течение БА нестабильное, сохраняются ежедневные приступы затруднения дыхания, преимущественно при физической нагрузке, а также сезонные обострения (апрель – август). Курсов аллерген-специфической иммунотерапии не получала.

Данные объективного осмотра. Рост 166 см, масса тела 62 кг. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. Носовое дыхание затруднено. При аускультации дыхание ослабленное, при форсированном выдохе выслушиваются сухие высокочастотные хрипы. ЧД 18 в мин, SpO₂ = 99%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 72 уд/мин. АД = 115/72 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Показатель при оценке контроля БА по ACQ-5 – 2,8 балла.

Лабораторно-инструментальные данные. При обследовании уровень эозинофилов периферической крови 450 кл/мкл. Спирометрия: ОФВ1 2,43 л (73% от д. в.), ЖЕЛ 3,55 л (92% от д. в.), ФЖЕЛ 3,43 л (90% от д. в.), ИТ 68%. Тест на обратимость бронхиальной обструкции положительный (прирост ОФВ1 после ингаляции 400 мкг сальбутамола составил +23.5%, +570 мл). Пациентка не имела ошибок в технике использования ингаляторов базисной терапии и имела высокую приверженность к лечению.

Аллергологическое обследование. При определении специфических IgE была выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным аллергенам, аллергенам пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав. Уровень общего IgE 183 МЕ/мл.

Заключение оториноларинголога. Слизистая оболочка полости носа розовая, отечна. Носовые ходы obturированы полипами мелких и средних размеров, серо-розового цвета, не кровоточащих при прикосновении. Нижние носовые раковины гипертрофированы, обильное слизистое отделяемое.

Гистологическое исследование. Эозинофильный тип ПРС. Выраженная клеточная инфильтрация, соответствующая 3-й степени (более 400 клеток в 10 полях зрения).

Клинический диагноз: БА, атопическая форма, среднетяжелого течения, частично контролируемая. ДН 0-й степени. Аллергический ринит, персистирующее течение, фаза умеренных клинических проявлений. Аллергический конъюнктивит, персистирующий, вне обострения. Рецидивирующий ПРС. Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным аллергенам, аллергенам из пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приема высоких доз ИГКС/ДДБА и наличие высокой степени сенсibilизации к широкому спектру аллергенов послужили основанием для назначения таргетной терапии – омализумаба 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Через 1 мес. от начала лечения пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: уменьшились одышка и частота приступов затрудненного дыхания, улучшилось носовое дыхание. При мониторинговании состояния пациентки через 3 и 6 мес. от начала терапии отмечалось улучшение показателей спирометрии – ОФВ1 3,37 л (101% от д. в.), контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке. За 6 мес. лечения омализумабом обострений БА не было. При эндоскопическом осмотре полости носа было зафиксировано значительное уменьшение полипозных разрастаний через 1 мес. от начала лечения без необходимости хирургического вмешательства. Пациентка отметила уменьшение заложенности носа, потребности в деконгестантах и появление обоняния (через 3 мес. от начала лечения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате открытого наблюдательного проспективного КИ по применению биоаналогичного омализумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атопической БА было показано, что его назначение способствует снижению частоты дневных и ночных приступов, потребности в препаратах симптоматической терапии, улучшению легочной функции (увеличение ОФВ1). Улучшение контроля над симптомами БА, в свою очередь, ведет к снижению количества обострений и в конечном счете к уменьшению использования ресурсов здравоохранения. Отсутствие нежелательных явлений при применении омализумаба в нашем исследовании соответствует литературным и клиническим данным по его применению при БА и свидетельствует о высокой безопасности терапии.

Появление биоаналогичного препарата омализумаба (Генолар®) на российском рынке делает выбор лечения для пациентов с тяжелой атопической БА более доступным, способствует независимости от зарубежных производителей и демонстрирует развитие российской фармацевтической промышленности. 

Поступила / Received 28.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022
Принята в печать / Accepted 20.02.2022

Список литературы / References

- Shah R., Saltoun C.A. Chapter 14: Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1 Suppl.):47–50. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3547>.
- 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.; 2021. 114 с. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359>. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 114 p. (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359>.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
- Osborne M., Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(1):3–4. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61702-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61702-4).
- Platts-Mills T.A. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):3–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.048>.
- Сыров В.В. Представления об эпидемиологии и возможностях профилактики бронхиальной астмы на современном этапе. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016;(3):20–33. Режим доступа: <https://journal.adair.ru/download/1401/>. Syrov V.V. The concepts of epidemiology and prevention capabilities of asthma at the present stage. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2016;(3):20–33. (In Russ.) Available at: <https://journal.adair.ru/download/1401/>.
- Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2018;28(3):341–358. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>.
- Кравченко Н.Ю., Белевский А.С., Бобков А.П. Первые результаты наблюдательного исследования (регистр) у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в 57 регионах РФ. В: *Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента*. М.: НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 2021. С. 227–241. Kravchenko N.Yu., Belevsky A.S., Bobkov A.P. The first results of an observational study (register) in patients with severe bronchial asthma in 57 regions of the Russian Federation. In: *Proceedings of the Research Institute of Health Organization and Medical Management*. Moscow: Research Institute of Health Organization and Medical Management; 2021, pp. 227–241. (In Russ.)
- Ненасева Н.М. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы. *Медицинский совет*. 2013;(6):16–26. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1199>. Nenasheva N.M. Treatment options for severe bronchial asthma: reality and prospects. *Meditsinskiy Sovet.* 2013;(6):16–26. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1199>.
- 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>.
- 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>.
- Kroes J.A., Zielhuis S.W., van Rooi E.N., Ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:113978. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113978>.
- Holgate S., Casale T., Wenzel S., Bousquet J., Deniz Y., Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):459–465. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.053>.
- 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>.
- Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D., Togias A., Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεR1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):527–530. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.032>.
- MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B., Alhossan A., Lee C.S., Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(5):553–569. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>.
- 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>.
- Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Oguma T., Otsuka K. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(4):470–475.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2014.06.004>.
- Busse W., Corren J., Lanier B.Q., McAlary M., Fowler-Taylor A., Cioppa G.D. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):184–190. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117880>.
- Solèr M., Matz J., Townley R., Buhl R., O'Brien J., Fox H. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;18(2):254–261. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00092101>.
- 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>.
- Chippes B.E., Lanier B., Milgrom H., Deschildre A., Hedlin G., Szeffer S.J. et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1431–1444. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.002>.
- Lai T., Wang S., Xu Z., Zhang C., Zhao Y., Hu Y. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8191. <https://doi.org/10.1038/srep08191>.
- 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>.
- 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>.
- Rabe K.F., Calhoun W.J., Smith N., Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy.* 2011;66(9):1142–1151. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x>.
- Frix A.N., Schleich F., Paulus V., Guissard F., Henket M., Louis R. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:113944. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113944>.
- Alvares L., Kumar P., Muthukumar M., Lesperance S., Katsaounou P. Population health impact of omalizumab over 15 years of experience in moderate to severe allergic asthma. *Value Health.* 2017;20(9):A652–653. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1530>.
- 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):110–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.
- Ненасева 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>. 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 Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results. *Pulmonologiya.* 2020;30(6):782–796. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.

Информация об авторах:

Куличенко Дарья Семеновна, аспирант, младший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Павлова Ксения Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ksenimedical@gmail.com

Курбачева Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе – главный врач, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Information about authors:

Darya S. Kulichenko, Post-Graduate Student, Junior Researcher of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Ksenia S. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ksenimedical@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Natalia I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Clinical Work – Chief Physician, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов

М.Ю. Коркмазов , <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

М.А. Ленгина, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

И.Д. Дубинец, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru

А.М. Коркмазов, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

А.А. Смирнов, <https://orcid.org/0000-0001-7690-6034>, smirnoff28@rambler.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Введение. Одним из антилейкотриеновых препаратов для лечения бронхиальной астмы и аллергического ринита с полипозами и без является монтелукаст. В представленной статье приводятся результаты анализа эффективности, безопасности и влияния на качество жизни пациентов использования монтелукаста при разных формах аллергического ринита и сопряженных с ним коморбидных состояний.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность использования монтелукаста в комплексной терапии пациентов с аллергическим ринитом и коморбидными заболеваниями.

Материалы и методы. В простом слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 97 пациентов, разделенных на 4 группы: пациенты с аллергическим ринитом средней степени тяжести; аллергическим ринитом средней степени тяжести и бронхиальной астмой; аллергическим ринитом тяжелой степени и бронхиальной астмой; аллергическим ринитом тяжелой степени, бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом. Параллельно со сравнением переносимости препарата, безопасности и клинической симптоматики (ринорея, заложенность носа, зуд, чихание, бронхолегочные проявления) проводили оценку качества жизни по специальному опроснику SNOT-22.

Результаты и обсуждение. Использование антилейкотриенового препарата монтелукаст в комплексной терапии аллергического ринита и связанных с ним коморбидных состояний значительно улучшило клиническую симптоматику и качество жизни пациентов за весь период лечения во всех группах. Отмечено усиление подавления лейкотриен-опосредованных эффектов при использовании монтелукаста, больше в группе лиц с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой: аллергической триадой, гиперсекрецией слизи, бронхоспазмом, эозинофилией, повышением сосудистой проницаемости и т. д.

Выводы. В лечении пациентов с аллергическим ринитом и коморбидными состояниями монтелукаст продемонстрировал ингибирующее воздействие на цистеиниловые лейкотриены, высокую биодоступность, хорошую переносимость и безопасность.

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст

Для цитирования: Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Коркмазов А.М., Смирнов А.А. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет.* 2022;16(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients

Musos Yu. Korkmazov , <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

Maria A. Lengina, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

Irina D. Dubinets, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru

Arsen M. Korkmazov, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

Anton A. Smirnov, <https://orcid.org/0000-0001-7690-6034>, smirnoff28@rambler.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Introduction. One of the antileukotriene drugs for the treatment of bronchial asthma and allergic rhinitis with and without polyposis is montelukast. The presented article presents the results of the analysis of the effectiveness, safety and impact on the quality of life of patients, the use of the singular, in various forms of allergic rhinitis and associated comorbid conditions.

Aim of the study. To assess the impact on the quality of life of patients, the effectiveness and safety of the use of montelukast in the complex therapy of patients with allergic rhinitis and comorbid diseases.

Materials and methods. A simple, blind, randomized, controlled clinical trial involved 97 patients divided into 4 groups: patients with moderate allergic rhinitis; allergic rhinitis of moderate severity and bronchial asthma; severe allergic rhinitis and bronchial asthma; severe allergic rhinitis, bronchial asthma and polypous rhinosinusitis. In parallel with the comparison of drug tolerability, safety and clinical symptoms (rhinorrhea, nasal congestion, itching, sneezing, bronchopulmonary manifestations), the quality of life was assessed using a special SNOT-22 questionnaire.

Results. The use of the antileukotriene drug montelukast in the complex therapy of allergic rhinitis and related comorbid conditions significantly improved the clinical symptoms and quality of life of patients over the entire period of treatment in all groups. There was an increase in the suppression of leukotriene-mediated effects when using montelukast, more in the group of people with allergic rhinitis and bronchial asthma, such as symptoms of the allergic triad, mucus hypersecretion, bronchospasm, eosinophilia, increased vascular permeability, etc.

Conclusion. In the treatment of patients with allergic rhinitis and morbid conditions, Singular has demonstrated an inhibitory effect on cysteinyl leukotrienes, high bioavailability, good tolerability and safety.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, antileukotriene drugs, montelukast

For citation: Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., Korkmazov A.M., Smirnov A.A. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По определению Всемирной организации здравоохранения, первостепенной и требующей тщательного изучения задачей, наряду с социальным состоянием и физическим благополучием граждан, являются аллергические заболевания с сопряженными коморбидными состояниями. Об этом свидетельствует их широкая распространенность: аллергопатологии, стоящие к настоящему времени на третьем месте в общей структуре заболеваемости, по предположительным прогнозам, к 2050 г. займут лидирующие позиции [1]. Так, например, в оториноларингологической практике, имея тенденцию к увеличению, по-прежнему ведущее место занимают аллергический ринит (АР) и сопряженные с ним коморбидные состояния: бронхиальная астма (БА) с полипозным риносинуситом (ПРС) и без полипоза [2–5].

Особо актуальным в изучении проблемных вопросов, связанных с АР, представляется его эпидемиологические показатели, составляющие от 4 до 32% жителей различных стран планеты. В отдельных регионах развитых стран этот показатель составляет около 50%, а в Российской Федерации, имея географическую зависимость, достигает 10–24% [2, 6]. Причиной такого разброса является прежде всего низкая обращаемость пациентов к специалистам, как следствие, гиподиагностика или поздняя постановка диагноза [11–15]. Как показывают литературные источники, это приводит к тому, что у пациентов с АР в 15–38% верифицируется БА, а симптомы АР выявляются в 55–85% случаях у пациентов с БА [2, 12].

По терминологии патологических состояний человека, в последних согласительных документах АР относится к IgE-опосредованным (триггером выступает аллерген) воспалительным заболеваниям полости носа с присущей триадой симптомов: назальной обструкцией, зудом, чиханием, ринореей. Указанные симптомы (не менее двух) проявляются ежедневно в течение часа и более. Классифицируется интермиттирующим и персистирующим характером воспаления с присущими легкой, сред-

ней и тяжелой степенью клинического течения. При этом у больных с АР заболевание часто протекает в сочетании коморбидными состояниями: БА с полипозным риносинуситом или без, атопический дерматит, аллергический конъюнктивит, аллергическая крапивница и т.д. [6–10, 15]. Исходя из этого, в настоящее время врачи-оториноларингологи и смежные специалисты при лечении АР и сопряженных с ним коморбидных состояний руководствуются Федеральными клиническими рекомендациями по лечению и контролю симптомов АР, разработанными Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов (НМАО) и Союзом педиатров России (СПР) в 2020 г. Весомый вклад в реабилитацию больных вносят клинические рекомендации по БА, разработанные в 2019 г. Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и СПР, одобренные научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации [15]. Рекомендации составлены с учетом мирового опыта ведения пациентов с указанными нозологиями, результатов масштабных международных клинических исследований с позиций доказательной медицины. Основная суть клинических рекомендаций, основанная на большом клиническом опыте и научных исследованиях, сводится к ступенчатой терапии АР и БА в зависимости от степени тяжести протекания болезни.

При этом лечение АР и БА не простая задача, поскольку в патогенетическом процессе и поддержании заболевания участвуют одни и те же медиаторы и клетки слизистых оболочек носа и бронхов, оправдывая концепцию «единых дыхательных путей», призывающую рассматривать АР и БА в стыке смежных специальностей [1, 16–18]. Взаимное поддержание, а порой и нарастание клинической картины из-за взаимосвязанных механизмов развития воспаления обосновывает необходимость перекрестного обследования, например, больного с БА необходимо исследовать на наличие АР или у больного с АР провести диагностику БА. Это необходимо для оптимизации лечения, направленного на подавление секреции тучными клетками, эозинофилами, базофилами, а также медиато-

ров воспаления (гистамина, цитокинов, интерлейкинов), которые вызывают реакции как немедленного, так и замедленного типа и клинически проявляются аллергическими реакциями: гиперсекрецией слизи, развитием отека, раздражением нервных окончаний, сокращением гладкой мускулатуры и т. д. [19]. Вовлечение в аллергическую сенсibilизацию, наряду со слизистой оболочкой дыхательных путей и уха, лимфоидной ткани лимфатического глоточного кольца Пирогова – Вальдейера вызывает гипертрофию аденоидных вегетаций, формирующих затяжное и рецидивирующее течение хронических средних отитов, требующих медикаментозной и хирургической коррекции [20–23].

По данным литературы, АР невозможно полностью излечить, следовательно, необходимо контролировать сенсibilизацию в реабилитации пациентов с аллергическими заболеваниями. К этому есть определенные основания, например, трудно полностью устранить триггерные факторы, причинно-значимые аллергены, мотивировать пациента к посещению оториноларинголога и смежных специалистов, строго соблюдать и выполнять назначения врача и т. д. Безусловно, в лечении необходим комплексный подход с учетом индивидуальных особенностей пациента, зависящих от степени выраженности симптомов и течения заболевания, наличия сопутствующих патологических состояний, его приверженности и желания лечиться [24, 25].

В регламентирующих документах по ведению пациентов с АР выделены основные рекомендации: 1) разработка обучающих программ по заболеванию для мотивации пациента к правильному образу жизни, лечению, принятию профилактических мер; 2) медикаментозная терапия; 3) аллерген-специфическая иммунотерапия, проводится только врачом аллергологом-иммунологом после проведения аллергопроб и 4) хирургическая коррекция сопутствующей патологии со стороны лор-органов [5, 26]. В этом контексте врачи общей практики, терапевты и оториноларингологи играют ключевую роль в маршрутизации пациентов с аллергическими заболеваниями, т. к. с проявлениями симптомов АР они обращаются к ним в первую очередь. Основной жалобой на приеме у пациентов является затрудненное дыхание через нос (назальная обструкция). Необходимо отметить, что причиной может быть не только воспаление слизистой оболочки полости носа (АР, риносинусит, полипозы носа), но и другие причины, например структурные нарушения (деформация носовой перегородки (ДНП), атрезия хоан, *concha bullosa*) или инородные тела, аденоидная гипертрофия, опухоли. Таким образом, на приеме оториноларинголог выявляет сопутствующие патологические состояния: гипертрофию аденоидов, ДНП, гипертрофию носовых раковин, наличие полипов в носу, верифицирует полипозный риносинусит, ушную патологию вследствие дисфункции слуховых труб и т. д. В дальнейшем по показаниям проводится хирургическая коррекция с применением в послеоперационном периоде гипоаллергенной медикаментозной терапии, физических методов воздействия [27–33]. В случаях развития хронических средних

отитов, вследствие дисфункции слуховых труб и воспалительных изменений мукоперисто барабанной полости с деструкцией ячеек височной кости, у пациентов с АР проводятся оперативные вмешательства на ухе с медикаментозной коррекцией [34–38].

При проведении медикаментозной терапии приоритетность выбора стартового препарата определяется тяжестью и характером клинического течения АР с учетом уже проводимой терапии [9]. Применяются интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС), блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения (пероральные формы), в т. ч. интраназальные формы и препараты антилейкотриенового ряда. Основная задача ступенчатой терапии АР подразумевает использование минимальной терапии, достаточной для купирования симптомов заболевания или их контроля. В последних российских клинических рекомендациях по лечению АР, как и в предыдущих, представлен четырехступенчатый вариант фармакотерапии – в виде таблиц и различных комбинаций назначения препаратов (*рис. 1*).

В первых трех ступенях предлагается использовать препараты, являющиеся антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), в комбинации с пероральными и интраназальными антигистаминными средствами и/или с ИНГКС, а четвертая ступень сводится к необходимости использования моноклональных антител. Таким образом, в лечении АР неперенным условием является устранение триггерного механизма, элиминационно-ирригационная и медикаментозная терапия, аллерген-специфическая иммунотерапия [39–43]. Как правило, провести оценку проводимого лечения возможно через 2–4 нед. от начала терапии. Касательно важности и необходимости использования АЛТР необходимо отметить, что высвобождение из клеток лейкотриенов происходит уже в стадии немедленной аллергической реакции воспаления, т. е. в секреторных гранулах депонирование лейкотриенов не происходит, что наблюдается в отношении других биологически активных веществ, поэтому важно блокировать их выброс. Клинически это проявляется описанной выше триадой симптомов АР, начиная с ранних стадий воспалительной альтерации и потенцирования сложных биохимических реакций в последующих стадиях, что оправдывает применение АЛТР у пациентов при всех степенях тяжести течения. Проявляемый антагонизм в отношении $CysLT1$ -рецепторов, блокирование эффектов цистеиниловых лейкотриенов и, как следствие, мощная противовоспалительная активность позволяют использовать АЛТР при лечении АР в виде монотерапии; контроля назальной обструкции, особенно в ночное время; в комбинации с ИНГКС, антигистаминными средствами; дополнительной терапии АР; стартовой терапии БА легкой, средней и тяжелой степени течения для усиления терапевтического эффекта ИНГКС [1, 44, 45]. В научной литературе имеются сведения о высокой эффективности АЛР в лечении АР и БА у детей и взрослых [46–51]. В рандомизированных клинических исследованиях доказано мощное бронхопротективное действие с выраженным противовоспалительным эффектом препарата АЛТР

- **Рисунок 1.** Ступенчатый подход к терапии аллергического ринита
- **Figure 1.** A stepwise approach to the treatment of allergic rhinitis

Иммунотерапия (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> • нсН1-АГ • интраназальные АГ • интраназальные кромоны • АЛР 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> • ИНГКС (предпочтительно) • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛР 	Комбинация ИНГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛР 	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом #,** • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
Деконгестанты (интраназальные/пероральные) коротким курсом			Пероральные ГКС
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

нсН1-АГ – неседативные Н1-антигистаминные препараты (пероральные); АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИНГКС – интраназальные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды.

Назначение вне зарегистрированных показаний к препарату.

** Для пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии.

монтелукаст натрия, купирующего симптомы АР и БА у детей [49, 51, 52].

Монтелукаст в форме жевательных таблеток для приема внутрь, который содержит 4 мг активного вещества по МНН монтелукаст натрия (код АТХ: R03DC03 (Montelukast) Rec. INN, зарегистрированное ВОЗ), относится к группе АЛТР, показаниями для применения являются: профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей в возрасте от 2 до 5 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой; облегчение дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного АР. Согласно официальной инструкции от компании-производителя и данным электронного издания справочника «Видаль», режим дозирования детям в возрасте от 2 лет 1 таблетка 1 раз/сут вечером (лицензионные права Merck Sharp & Dohme, B.V. (Нидерланды), произведено Merck Sharp & Dohme, Ltd. (Великобритания, Нидерланды) или химико-фармацевтическим комбинатом «Акрихин, АО» (Россия); представитель «МСД Фармасьютикалс ООО» (Россия).

Интересны исследования по эффективности базисной терапии монтелукастом в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами у детей с БА нетяжелой формы, при применении которого сократилась обращаемость за экстренной медицинской помощью [53]. Имеются работы, подтверждающие высокий профиль безопасности монтелукаста при пероральном применении в дозе 4 мг/сут (одна жевательная таблетка) у детей в возрасте от 2 до 5 лет при БА и АР [54].

Как сказано выше, стимулируя прогрессирование воспалительного процесса слизистой оболочки верхних дыхательных путей, АР значительно снижает качество

жизни (КЖ) пациентов, вызывая такие заболевания, как тубоотит, средний отит, полипоз носа, синусит, аллергический конъюнктивит и др. Несмотря на относительно низкий риск возникновения угрожающих для жизни состояний, сам АР является триггерным фактором для развития тяжелых заболеваний. Согласно определению, данному в клинических рекомендациях, БА является гетерогенным заболеванием, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и наличием респираторных симптомов: свистящих хрипов, одышки, заложенности в груди и кашля. Выраженность клинической картины может варьировать по времени и интенсивности и проявляется вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [7]. Ряд научных работ подтвердили сходный профиль клеточного воспалительного инфильтрата, одинаковый состав медиаторов воспаления при данных заболеваниях. Нейрофизиологическими исследованиями было доказано, что влияние на слизистую полости носа посредством стимуляции афферентных путей парасимпатических волокон блуждающего нерва меняет тонус бронхов [9, 15, 16]. Согласно ВОЗ, АRIA и последним клиническим рекомендациям, АР и БА являются проявлением единого заболевания дыхательных путей [14]. Вопросы рационального лечения АР и БА активно рассматриваются в настоящее время, преподаются студентам, ординаторам и аспирантам, входят в разработку рабочих образовательных программ курсов повышения квалификации и дополнительного профессионального образования [55]. Несмотря на многочисленность рекомендованных протоколов лечения, КЖ данной категории пациентов на протяжении нескольких лет имеет четкую тенденцию к снижению. Анализируя тесную патогенетическую взаимосвязь БА и АР, при рассмотрении вопросов терапии в современной пульмонологии, аллергологии-иммунологии, оториноларингологии необходим мульти-

дисциплинарный подход в лечении данных пациентов, охватывающий разные стадии аллергического воспалительного коморбидных состояний. Поэтому важно определить алгоритм лечения, точкой приложения которого будут сразу несколько патогенетических звеньев аллергического процесса, способствующих уменьшению выраженности клинических симптомов аллергии, улучшению контроля заболевания и, как следствие, повышению КЖ.

Цель – оценить влияние на качество жизни пациентов, эффективность и безопасность использования антагонистов лейкотриеновых рецепторов в комплексной терапии аллергического ринита и связанных с ним коморбидных состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2020–2021 гг. на клинической базе кафедры оториноларингологии Южно-Уральского государственного медицинского университета нами были осмотрены 97 пациентов (36 мужчин и 61 женщина) с диагнозом «АР» и связанными коморбидными состояниями (бронхиальная астма и полипозный риносинусит). Возраст пациентов варьировал от 19 до 63 лет, и у всех получено информированное согласие на исследование.

Критерием включения пациента в исследование было наличие диагноза «персистирующий АР средней и тяжелой степени тяжести» в сочетании с аллергической формой, БА легкой степени тяжести и полипозным риносинуситом. Критериями исключения являлись пациенты с гипертрофическим ринитом, ДПН, симптомами острого риносинусита, фенилкетонурией, младше 18 лет, с бактериальными, вирусными, грибковыми инфекциями органов дыхания, тяжелыми нарушениями функции печени, туберкулезом органов дыхания.

Все пациенты были разделены на четыре группы:

- 1-я – больные с АР средней степени тяжести (n = 41),
- 2-я (а) – больные с АР средней степени тяжести + БА (n = 17),
- 2-я (б) – больные с АР тяжелой степени тяжести + БА (n = 15),
- 3-я – больные с АР тяжелой степени тяжести + БА + ПРС (n = 24).

В обследование, проводимое врачом-оториноларингологом, входили инструментальный осмотр лор-органов с применением эндоскопической техники полости носа, проведение передней активной риноманометрии (ПАРМ), КТ полости носа и ОНП (при наличии ПРС). Проводились консультации аллерголога-иммунолога, пульмонолога, исследовали ФВД, выполняли диагностическую спирометрию по предлагаемым стандартам соответствующих рекомендаций Американского торакального общества и Европейского респираторного общества и т. д. [55]. Для регистрации качества жизни использовали адаптированную русскую версию специального опросника Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), контроль пациента над симптомами БА и АР оценивали по результатам заполнения пациентами опросников Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) и Practical Assessment of Rhinitis Control соответ-

ственно [56]. В качестве АЛТР был использован препарат монтелукаст, который применялся согласно инструкции.

Для объективной оценки эффективности проводимого лечения вышеуказанное обследование проводили несколько раз во время посещения врача-оториноларинголога:

- 1-й визит до назначения антагонистов лейкотриеновых рецепторов через 2 нед. после назначения АЛТР;
- 3-й визит через 3 мес. после начала применения АЛТР;
- 4-й визит спустя 6 мес. после лечения АЛТР.

Согласно современным рекомендательным документам, пациенты 1-й группы (АР средней степени тяжести) получали консервативное лечение в виде монотерапии ИнГКС в дозировке согласно инструкции 50 мкг в каждый носовой ход 1 раз в день; во 2а-группе больным (АР средней степени тяжести + БА) была назначена консервативная терапия в виде комплекса «ИнГКС (50 мкг в каждый носовой ход 1 раз в день) + антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (нсН1-АГ)» по 10 мг 1 раз в сутки; пациентам 2б-группы (АР тяжелой степени тяжести + БА) проводили комбинированное лечение: ИнГКС (50 мкг в каждый носовой ход 1 раз в день) + нсН1-АГ по 10 мг 1 раз в сутки; в 3-й группе пациенты (АР тяжелой степени тяжести + БА + ПРС) принимали низкие дозы фиксированной комбинации ИнГКС и короткодействующего β2-агониста по потребности, например будесонид + формотерол в дозировке 160/4,5 мкг. Всем пациентам к получаемой консервативной терапии был назначен препарат монтелукаст в стандартной дозировке 10 мг/сут один раз в день.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного анкетирования снижение качества жизни на фоне превалирования тех или иных симптомов аллергии было зарегистрировано у 100% респондентов. Наиболее частой жалобой среди субъективных ощущений пациентов с АР были заложенность носа (от 87,8–100% в зависимости от тяжести течения ринита и наличия коморбидных состояний) и ринорея (от 65,8–100% в разных исследуемых группах). Нарушение сна и двигательной активности вследствие выраженности таких симптомов, как чихание, заложенность носа, зуд, ринорея и назальный затек, отмечали все пациенты 2а, 2б и 3-й группы, т. е. когда АР сопровождался такими заболеваниями, как БА и ПРС. Подтверждением субъективной оценки клинических симптомов респондентов стали объективные данные при проведении ПАРМ, свидетельствующие о значительном затруднении носового дыхания в результате наличия аллергического воспалительного процесса слизистой оболочки носовой полости. В таблице отображены основные клинические симптомы АР и результаты ПАРМ во время первого визита пациентов.

Анализируя результаты анкетирования пациентов, выявлена четкая утрата контроля больных над симптомами заболевания. При обследовании пациентов 1-й группы (АР) во время второго визита (спустя 2 нед. с момента лечения АЛТР) большинство из них отметили улучшение

- **Таблица.** Интегральная оценка симптомов (в баллах) аллергического ринита с учетом субъективных и объективных параметров во время первого визита
- **Table.** Integral assessment of symptoms (in points) of allergic rhinitis taking into account subjective and objective parameters during 1 visit

Критерии контроля ринита	Контролируемый	1-я группа (АР среднее течение)	2а-группа (АР среднее течение + БА)	2б-группа (АР тяжелое течение + БА)	3-я группа (АР + БА + ПРС)
Симптомы	Нет симптомов	+	+	+	+
	Заложенность носа	87,8%	88,2%	93,3%	100%
	Ринорея	65,8%	82,3%	86,6%	100%
	Чихание	48,7%	76,4%	80,2%	95,8%
	Зуд	41,4%	64,7%	93,3%	83,3%
	Назальный зтек	60,9%	52,9%	80,2%	87,5%
Качество жизни	Нарушения сна	95,1%	100%	100%	100%
	Нарушения дневной активности (учеба, работа, занятие в свободное время)	78,1%	100%	100%	100%
Объективные показатели (передняя активная риноманометрия RhinoStream)	Нормальный тест «дыхание с закрытым ртом»	512,0 ± 0,41 см ³ /с	483,8 ± 0,34 см ³ /с	393,3 ± 0,37 см ³ /с	266,8 ± 0,21 см ³ /с

Примечание. Указано среднее арифметическое значение, выраженное в баллах; различия достоверны ($p \leq 0,05$).

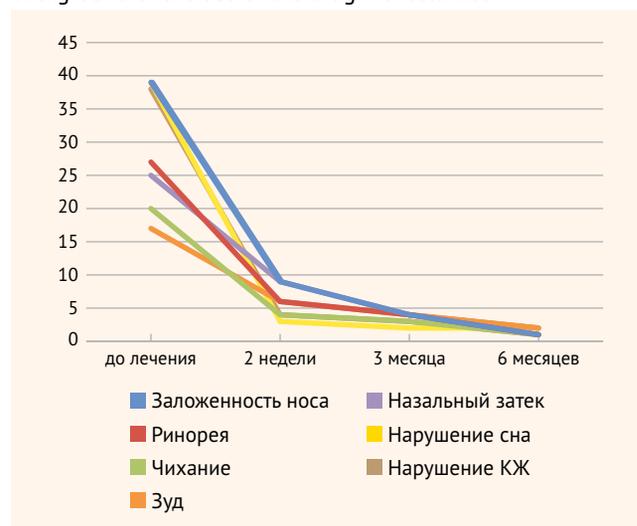
самочувствия, а именно уменьшение выраженности следующих клинических симптомов: заложенности носа, чихания, стекания назального секрета по задней стенке глотки, что, естественно, положительно повлияло на КЖ в виде улучшения сна и повышения дневной активности. Показатели ПАРМ также имели тенденцию к восстановлению: с $512 \pm 0,41$ см³/с перед применением АЛТР до $543,2 \pm 0,34$ см³/с на фоне 2-недельной терапии АЛТР. Зарегистрировано, что уже через 3 мес. наблюдений у всех обследуемых этой группы был достигнут полный контроль над заболеванием, у трех больных были отменены ИнГКС, осталась монотерапия монтелукастом (рис. 2).

По результатам проведенного опроса у пациентов 2а-группы (АР средней степени тяжести + БА легкого течения) на фоне АЛТР было зарегистрировано постепенное уменьшение выраженности ринореи и зуда, стали беспокоить в меньшей степени клинические проявления астмы (одышка, кашель, приступы удушья); за 6-месячный период лечения АЛТР не было обострений. Улучшились показатели ПАРМ: с $483,8 \pm 0,34$ см³/с перед началом исследования и на фоне 3-месячной терапии до $520,4 \pm 0,12$ см³/с. Следует отметить, что уже через 2 нед. наблюдений все пациенты, несмотря на наличие сопутствующей БА, отмечали улучшение КЖ до $59,4 \pm 0,23$ балла с $74,1 \pm 0,14$ балла до применения АЛТР (рис. 3).

Больные 2б-группы (АР, тяжелое течение + БА), получающие помимо медикаментозного стандартного лечения комплексную терапию, включающую АЛТР и применение физических методов воздействия на слизистую оболочку полости носа, отмечали в течение первых двух недель слабopоложительную динамику, поскольку такие клинические проявления АР, как ринорея, заложенность носа и назальный зтек, на протяжении первых двух недель вышеуказанной терапии беспокоили пациентов в той же степени, что и до первого визита к врачу. Однако

● **Рисунок 2.** Критерии контроля аллергического ринита у пациентов 1-й группы (аллергический ринит, среднее течение) на фоне применения препарата монтелукаст

● **Figure 2.** Practical assessment of rhinitis control in group 1 patients (allergic rhinitis moderate course) against the background of the use of the drug montelukast

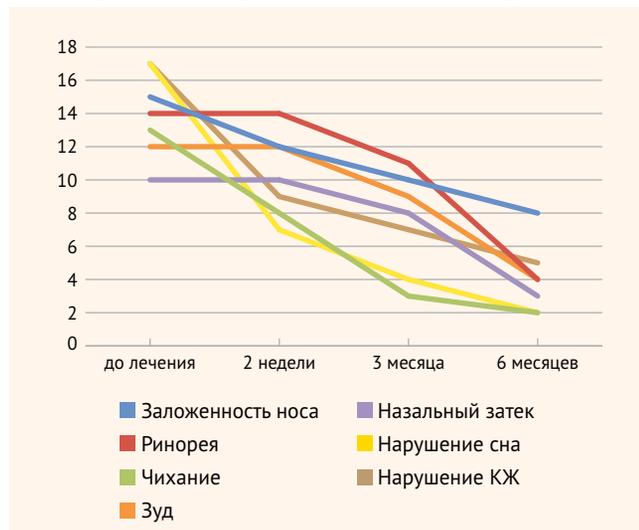


в дальнейшем была отмечена положительная тенденция к снижению их выраженности. В то время другие критерии уровня КЖ: нормализация сна, повышение дневной активности пациентами были отмечены уже в первые недели комплексного лечения (рис. 4). Субъективные данные подтверждают повышением величин показателей ПАРМ спустя 2 мес. приема АЛТР с $510,4 \pm 0,21$ см³/с до $393,3 \pm 0,37$ см³/с во время первого визита.

Пациенты 3-й группы (АР + БА + ПРС) на фоне добавления к стандартной медикаментозной терапии АЛТР отмечали уменьшение выраженности всех клинических симптомов АР: ринореи, назального зтека, зуда; повыше-

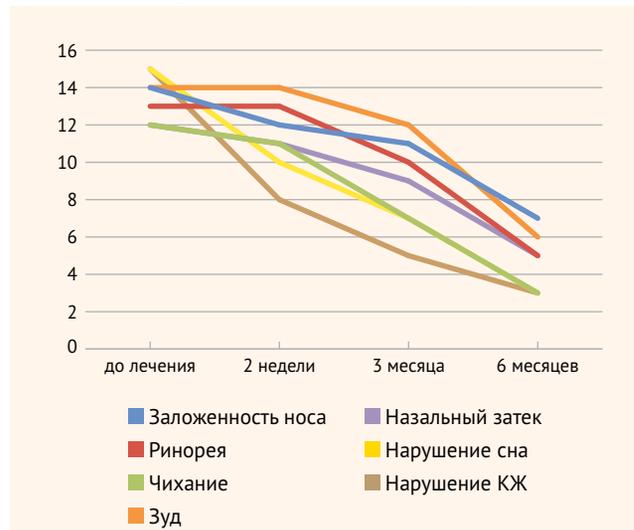
● **Рисунок 3.** Критерии контроля аллергического ринита у пациентов 2а-группы (аллергический ринит, среднее течение + бронхиальная астма, легкое течение) на фоне применения препарата монтелукаст

● **Figure 3.** Practical assessment of rhinitis control in group 2a patients (allergic rhinitis medium course + bronchial asthma mild course) against the background of the use of the drug montelukast



● **Рисунок 4.** Критерии контроля аллергического ринита у пациентов 2б-группы (аллергический ринит, тяжелое течение + бронхиальная астма, легкое течение) на фоне применения препарата монтелукаст

● **Figure 4.** Practical assessment of rhinitis control in patients of group 2b (allergic rhinitis severe + bronchial asthma mild) against the background of the use of the drug rmontelukast



ние дневной активности, астматические симптомы аналогично стали менее выраженными. Однако в связи с нарушением архитектоники носовой полости на фоне полипозного изменения слизистой оболочки носовых раковин восстановление носового дыхания протекало значительно труднее по сравнению с воспалительным процессом аллергического характера у пациентов в первых трех группах. Тем не менее показатели ПАРМ имели тенденцию к повышению с $266,8 \pm 0,21\%$ перед началом исследования и до $520 \pm 0,44\%$ на фоне 6-месячной терапии. Отмечена слабopоложительная динамика состояния пациентов, но выраженность симптомов, снижающих КЖ, уменьшилась от значительных до умеренных (рис. 5).

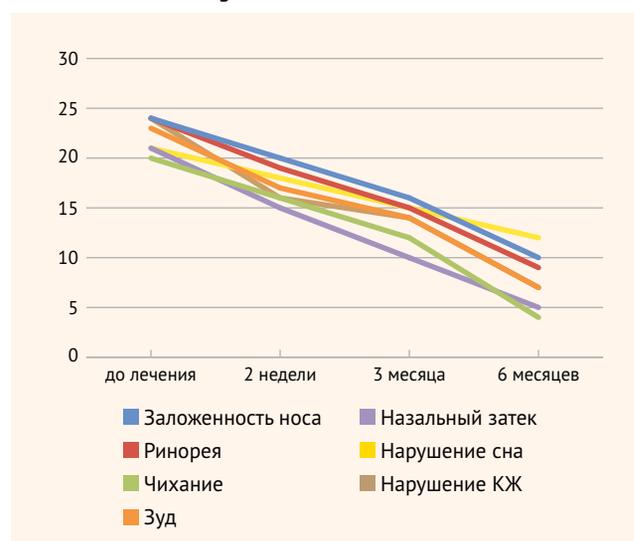
В 2а, 2б и 3-й группе пациенты дополнительно к вышеуказанному анкетированию заполняли опросник по контролю симптомов астмы АСQ-5. По результатам проведенного опроса у всех респондентов подтверждено контролируемое течение БА. Однако контроль над астматическими симптомами в этих группах различается. Так, отмечено, что у пациентов 2б-группы (АР, тяжелое течение + БА) присутствуют более выраженные ограничения в ежедневных занятиях, проявления астмы оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов по сравнению с больными 2а-группы (АР, среднее течение + БА). Тем не менее на фоне предложенной терапии, по данным опроса, степень выраженности симптомов АР и БА имела четкую тенденцию к снижению уже спустя 2 нед. с начала терапии АЛТР, в то время как у больных 3-й группы для аналогичного результата понадобились несколько месяцев (рис. 6).

Проведенный анализ результатов анкетирования пациентов с помощью опросника SNOT-22 позволил оценить психические функции, физические характеристики и эмоциональную сферу больных, а также качество сна, симптомы затруднения носового дыхания, жалобы со сто-

роны уха и/или лица и ряд других симптомов, что позволило дать комплексную оценку уровня КЖ опрошенных. У пациентов 1-й группы на фоне 2-недельной терапии монтелукастом КЖ значительно улучшилось, симптомы АР были слабо выражены, спустя 3 мес. с момента применения АЛТР проявления заболевания стали незначительными, а в ряде случаев не беспокоили пациента вообще. Больные 2а-группы впервые отметили улучшение состояния во время третьего визита к врачу (спустя 3 мес.

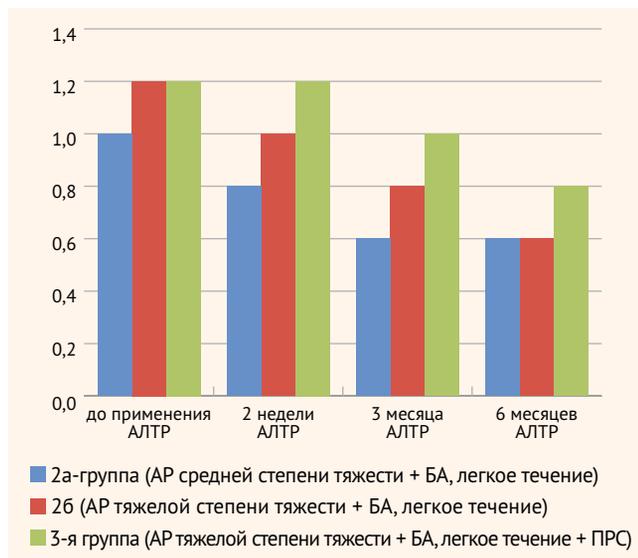
● **Рисунок 5.** Критерии контроля аллергического ринита у пациентов 3-й группы (аллергический ринит, среднее течение + бронхиальная астма, легкое течение + полипозный риносинусит) на фоне применения препарата монтелукаст

● **Figure 5.** Practical assessment of rhinitis control in patients of group 3 (allergic rhinitis medium course + bronchial asthma mild course + polypous rhinosinusitis) against the background of the use of the drug montelukast



● **Рисунок 6.** Результаты опросника по контролю симптомов астмы ACQ-5 пациентов 2а, 2б и 3-й группы на фоне применения препарата монтелукаст

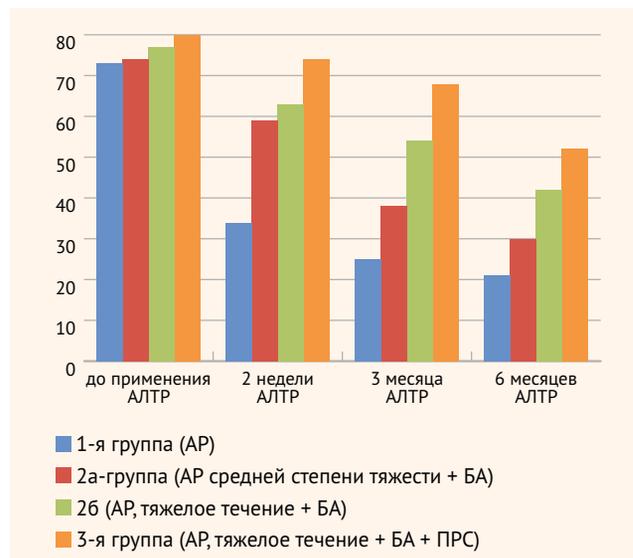
● **Figure 6.** Results of the Questionnaire on the control of asthma symptoms ACQ-5 patients of groups 2a, 2b and 3 against the background of the use of the drug montelukast



с момента назначения АЛТР): по данным опроса, у пациентов повысилась концентрация внимания, активность, улучшился сон, исчезли ночные пробуждения, уменьшились назальные симптомы. К тому же у некоторых пациентов прошла заложенность/боль в ушах. Респонденты 2б-группы улучшение состояния отмечали еще в более поздние сроки – к четвертому визиту к врачу (спустя 6 мес.). Слабоположительная динамика была зарегистрирована у пациентов 3-й группы, значительные по выраженности клинические симптомы на фоне 6-месячного применения АЛТР сменились умеренно выраженными, а в 23% случаев – слегка выраженными, что благоприятно повлияло на КЖ больных этой группы (рис. 7).

● **Рисунок 7.** Показатели качества жизни пациентов по данным специального опросника SNOT-22 на фоне применения препарата монтелукаст

● **Figure 7.** Indicators of the quality of life of patients according to the special questionnaire SNOT-22 against the background of the use of the drug montelukast



ВЫВОДЫ

Назначение монтелукаста в стандартной дозировке (10 мкг один раз в сутки) в составе комплексного медикаментозного лечения у пациентов с АР, БА и ПРС позволяет не только достичь контроля над клиническими симптомами в более короткие сроки, но и уменьшить степень выраженности клинических симптомов, положительно влияя на физическое, психологическое и эмоциональное состояние пациента, значительно повышая качество жизни. MC

Поступила / Received 18.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2022
Принята в печать / Accepted 09.03.2022

Список литературы / References

- Смирнов Д.С., Курбачева О.М. Современный взгляд на терапию аллергического ринита при его сочетании с бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2021;(6):92–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-92-98>. Smirnov D.S., Kurbacheva O.M. The modern view of treatment of allergic rhinitis and its combination with bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(6):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-92-98>.
- Лопатин А.С., Чучуева Н.Д. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире. *Российский аллергологический журнал.* 2013;10(2):3–11. <https://doi.org/10.36691/RJA588>. Lopatin A.S., Chuchueva N.D. Revalence of allergic rhinitis in Russia and all over the world. *Russian Journal of Allergy.* 2013;10(2):3–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA588>.
- Blais M.S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(1):43–52.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.03.028>.
- Bachert C., Vignola A.M., Gevaert P., Leynaert B., Van Cauwenberge P., Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24(1):19–43. [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(03\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(03)00104-8).
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Возможности комбинированных назальных препаратов в симптоматической терапии аллергического ринита у детей подросткового возраста. *Медицинский совет.* 2021;(11):101–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-101-108>.
- Karpova E.P., Tulupov D.A. Possibilities of combined nasal drugs in symptomatic therapy of allergic rhinitis in adolescent children. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(11):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-101-108>.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации.* М.: 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines.* Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации.* М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. 97 с. Режим доступа: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
- 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.
- Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Hellings P.V., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Bousquet J., Schunemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations

- Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
10. Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Baiardini I., Bosnic-Anticevich S., Canonica G.W. et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>.
 11. Рязанцев С.В., Павлова С.С. Отражение современных концепции терапии при лечении аллергических заболеваний носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет.* 2020;(6):78–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-78-84>.
 - Ryazantsev S.V., Pavlova S.S. Modern concepts of therapy in the treatment of allergic diseases of the nose and paranasal sinuses are reflected. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(6):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-78-84>.
 12. Oka A., Matsunaga K., Kamei T., Sakamoto Y., Hirano T., Hayata A. Ongoing allergic rhinitis impairs asthma control by enhancing the lower airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(2):172–178. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.018>.
 13. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Хаитов Р.М. (ред.). *Аллергология и иммунология.* М.: ПедиатрЪ; 2020. Режим доступа: <http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/allergologiya-i-immunologiya-prakticheskie-rekomendatsii-dlya-pediatrov>.
 - Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Khaïtov R.M. (eds.). *Allergology and Immunology.* Moscow: Pediatr Publ.; 2020. (In Russ.) Available at: <http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/allergologiya-i-immunologiya-prakticheskie-rekomendatsii-dlya-pediatrov>.
 14. 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>.
 15. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Baroody F., Bernstein J., Craig T., Finegold I. et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):489–511.e41. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.08.012>.
 16. Ильина Н.И. Аллергия это междисциплинарная проблема. Только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2012;(2):2–5. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/2b7/1.pdf>.
 - Ilyina N.I. Allergy is a multidisciplinary problem. Only at the intersection of specialties can you achieve success in its treatment. *Effective Pharmacotherapy. Allergology and Immunology.* 2012;(2):2–5. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/2b7/1.pdf>.
 17. Koberlein J., Kothe A.C., Sieber J., Mosges R. Determining factors of patient compliance to treatment in allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31(2):148–156. <https://doi.org/10.12932/AP0264.31.2.2013>.
 18. Щетинин С.А., Гизингер О.А., Кормазов М.Ю. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал.* 2015;9(18)(3–1):255–257. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
 - Shchetinin S.A., Gizinger O.A., Korkmazov M.Yu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods of their correction using ozone therapy. *Russian Journal of Immunology.* 2015;9(18)(3–1):255–257. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
 19. Назарова Е.В., Ильина Н.И. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2012;(2):18–24. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/4d3/4d35e9fd9346041007ca0f89cc5d53fe.pdf>.
 - Nazarova E.V., Ilyina N.I. Allergic rhinitis: current approaches to diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy. Allergology and Immunology.* 2012;(2):18–24. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/4d3/4d35e9fd9346041007ca0f89cc5d53fe.pdf>.
 20. Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Кормазов А.М. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносые хирургические вмешательства. В: *Наука и практика в оториноларингологии: материалы XV Российского конгресса оториноларингологов.* М.: Нью Терра; 2016. С. 33–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
 - Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M. Biochemical parameters of the nature of oxidative stress depending on the postoperative therapy in patients who underwent intra-nasal surgical interventions. In: *Science and Practice in Otorhinolaryngology: materials of the XV Russian Congress of Otorhinolaryngologists.* Moscow: Nyu Terra; 2016, pp. 33–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
 21. Bernstein D.I., Schwartz G., Bernstein J.A. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):261–278. <https://doi.org/10.1016/j.iaac.2015.12.004>.
 22. Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал.* 2021;24(2):297–304. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
 - Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Solodovnik A.V. Local concentrations of secretory immunoglobulin A in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic suppurative otitis media against the background of the use of physical methods in complex therapy. *Russian Journal of Immunology.* 2021;24(2):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
 23. Гизингер О.А., Кормазов А.М., Кормазов М.Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал.* 2017;20(2):117–119. Режим доступа: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
 - Gizinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Russian Journal of Immunology.* 2017;20(2):117–119. (In Russ.) Available at: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
 24. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(86 Suppl.):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
 25. Абалевиц М.М., Абдрахманова С.О., Астафьева Н.Г., Вавилова В.П., Гарашенко Т.И., Геппе Н.А. и др. *РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините.* 2-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 80 с. Режим доступа: http://ipenat.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR_20181.pdf.
 - Abalevich M.M., Abdrahmanova S.O., Astafeva N.G., Vavilova V.P., Garashchenko T.I., Geppe N.A. et al. *RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm for pediatric allergic rhinitis.* 2nd ed. Moscow: Original-maket; 2017. 80 p. (In Russ.) Available at: http://ipenat.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR_20181.pdf.
 26. Кормазов А.М., Кормазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал.* 2018;21(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 - Korkmazov A., Korkmazov M. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Russian Journal of Immunology.* 2018;21(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 27. Кормазов М.Ю. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии.* 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
 - Korkmazov M.Yu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
 28. Кормазов М.Ю., Ленгина М.А. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии.* 2012;(5):76–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>.
 - Korkmazov M.Yu., Lengina M.A. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochleo-vestibular dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2012;(5):76–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>.
 29. Талибов А.Х., Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Кривопапов А.А., Гришаев Н.В. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств лор-органов. *Человек. Спорт. Медицина.* 2021;21(4):29–41. <https://doi.org/10.14529/hsm210404>.
 - Talibov A.Kh., Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Krivopalov A.A., Grishaev N.V. Personalized Approach to Improving the Quality of Life and Psychophysical Readiness of Weightlifters Through the Correction of Sensory and Vasomotor Disorders of ENT Organs. *Human. Sport. Medicine.* 2021;21(4):29–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm210404>.
 30. Кормазов М.Ю., Солодовник А.В., Кормазов А.М., Ленгина М.А. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет.* 2021;(18):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
 - Korkmazov M.Yu., Solodovnik A.V., Korkmazov A.M., Lengina M.A. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(18):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
 31. Шишева А.К., Кормазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование,*

- здравоохранение, физическая культура. 2011;26(243):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
- Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects hospital help optimization for patient with pathology of nose and paranasal sinuses in the large industrial city conditions. *Bulletin of South Ural State University. Series. Education, Healthcare, Physical Education*. 2011;26(243):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
32. Кормазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А., Ястремский А.П. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет*. 2021;(18):192–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
- Korkmazov M.Yu., Angelovich M.S., Lengina M.A., Yastremsky A.P. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
33. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М. Отдельные объективные показатели носового дыхания в лечении вазомоторного ринита у детей с применением фотокриотерапии. В: *Наука и практика в оториноларингологии: материалы XV Российского конгресса оториноларингологов*. М.: Нью Терра; 2016. С. 31–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636508>.
- Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M. Some objective indicators of nasal breathing in the treatment of vasomotor rhinitis in children with the use of photochromotherapy. In: *Science and Practice in Otorhinolaryngology: materials of the XV Russian Congress of Otorhinolaryngologists*. Moscow: Nyu Terra; 2016, pp. 31–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636508>.
34. Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Кормазов М.Ю., Черных Е.И., Кухтик С.Ю. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226–231. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
- Dubinetz I.D., Sinitskiy A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative modification of proteins of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
35. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И., Сычугов Г.В., Тюхай М.В. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
- Dubinetz I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Sychugov G.V., Tyukhai M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to the data of light and electron microscopy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
36. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятие стеновой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(1):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
- Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinetz I.D., Smirnov A.A., Kornova N.V. Influence of Non-Drug Therapy on Rehabilitation Time and Skeet Shooting after Rhinosurgical Interventions. *Human. Sport. Medicine*. 2020;20(1):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
37. Кормазов М.Ю., Крюков А.И., Дубинец И.Д., Тюхай М.В., Учаев Д.А., Маркелов А.В. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
- Korkmazov M.Yu., Kryukov A.I., Dubinetz I.D., Tyukhai M.V., Uchaev D.A., Markelov A.V. Classification of structural changes in bone tissue in chronic purulent otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(1):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
38. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Смирнов А.А., Горбунов А.В. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим средним отитом по данным ЛОР-отделения города Челябинска. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(55):64–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
- Dubinetz I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Smirnov A.A., Gorbunov A.V. Comparative analysis of the nature and dynamics of the surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the otorhinolaryngological department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(55):64–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
39. Кабакова Т.И., Прокопенко В.В. Лечение аллергического ринита на восстановительном этапе лечения. *Новая наука: современное состояние и пути развития*. 2016;(12–5):31–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27723240>.
- Kabakova T.I., Prokopenko V.V. Treatment of allergic rhinitis at the recovery stage of treatment. *New Science: Current State and Ways of Development*. 2016;12(5):31–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27723240>.
40. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.М. Оптимизация лечения больных аллергическим ринитом. *РМЖ*. 2016;(4):221–225. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Optimizaciya_lecheniya_bolnyh_allergicheskim_rinitom.
- Ovchinnikov A.Yu., Edzhe V.A., Khon E.M. Optimization of the treatment of patients with allergic rhinitis. *RMJ*. 2016;(4):221–225. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Optimizaciya_lecheniya_bolnyh_allergicheskim_rinitom.
41. Bernstein D.I., Schwartz G., Bernstein J.A. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):261–278. <https://doi.org/10.1016/j.iacl.2015.12.004>.
42. Li H., Sha Q., Zuo K., Jiang H., Cheng L., Shi J., Xu G. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009;71(1):50–55. <https://doi.org/10.1159/000178165>.
43. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Интраназальные глюкокортикостероиды в лечении аллергического ринита. *Справочник поликлинического врача*. 2016;(3):33–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26604406>.
- Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Intranasal glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2016;(3):33–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26604406>.
44. Genne H.A., Фарбер И.М. Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. *Пульмонология*. 2009;(5):113–118. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-5-113-119>.
- Geppe N.A., Farber I.M. The use of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of bronchial asthma in infants. *Pulmonologiya*. 2009;(5):113–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-5-113-119>.
45. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;(161):73–76. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.supplement_1.tta-15.
46. Чучалин А.Г., Генне Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред). *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. 5-е изд. М.; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Chuchalin A.G., Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A. (eds). *National Program: Bronchial asthma in children. Treatment Strategy and Prevention*. 5th ed. Moscow; 2017. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
47. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. В: Розимова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред). *Хронические заболевания легких у детей*. М.: Практика; 2011. 224 с.
- Mizernitskiy Yu.L. Bronchial asthma. In: Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. (ed). *Chronic lung diseases in children*. Moscow: Practica; 2011. 224 p. (In Russ.)
48. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-8940C>.
49. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of ent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001;108(3):E48. Available at: https://www.researchgate.net/publication/11813615_Montelukast_a_Leukotriene_Receptor_Antagonist_for_the_Treatment_of_Persistent_Asthma_in_Children_Aged_2_to_5_Years.
50. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):370–376. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833bfa20>.
51. Tenero L., Piazza M., Sandri M., Azzali A., Chinellato I., Peroni D. et al. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(5):77–83. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3978>.
52. Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F., Hendeles L., Boulet L.P., Wei L.X. et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: A randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 1999;14(1):12–18. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14a04.x>.
53. Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with lowdose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J*. 2012;(6):37–43. <https://doi.org/10.2174/187430641206010037>.
54. Massingham K., Fox S., Smaildone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care*. 2014;28(1):51–62. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2012.11.005>.
55. Levy M.L., Quanjer P.H., Booker R., Cooper B.G., Holmes S., Small I., General Practice Airways Group. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Prim Care Respir J*. 2009;(18):130–47. <https://doi.org/10.4104/prj.2009.00054>.
56. Piccirillo J.F., Merritt M.G.Jr., Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(1):41–47. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.121022>.

Информация об авторах:

Коркмазов Мусос Юсуфович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov74@gmail.com

Ленгина Мария Александровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Danilenko1910@mail.ru

Дубинец Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; 89124728166@mail.ru

Коркмазов Арсен Мусосович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov09@gmail.com

Смирнов Антон Александрович, ассистент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; smirnoff28@rambler.ru

Information about the authors:

Musos Yu. Korkmazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov74@gmail.com

Maria A. Lengina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Danilenko1910@mail.ru

Irina D. Dubinets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; 89124728166@mail.ru

Arsen M. Korkmazov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov09@gmail.com

Anton. A. Smirnov, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; smirnoff28@rambler.ru

Немедикаментозные методы лечения при бронхоэктазии

Н.Н. Мещерякова, <https://orcid.org/0000-0002-1757-4137>, m_natalia1967@inbox.ru

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

Резюме

В последние десятилетия внимание к заболеваниям легких, связанным с бронхоэктазией, значительно возросло. Несмотря на наличие современных эффективных методов терапии, в первую очередь ингаляционной, проблемы улучшения мукоцилиарного клиренса, уменьшения гиперсекреции в патологически деформированных бронхах не теряют актуальности. У пациентов с бронхоэктазией, муковисцидозом, ХОБЛ с бронхоэктазами на первое место выходят методы кинезитерапии для улучшения дренажной функции легких. Одним из современных эффективных методов кинезитерапии является применение тренажеров с положительным экспираторным давлением. К таким тренажерам относятся PARI O-PEP и система PARI PEP S. Данные тренажеры эффективны и удобны в использовании. Система PARI PEP S присоединяется к небулайзеру, и пациент может проводить основную муколитическую терапию, усиленную сопротивлением при выдохе, что позволяет более эффективно влиять на дренажную функцию легких. Применение экспираторных тренажеров еще более эффективно, если включено в курс легочной реабилитации, проводится совместно с улучшением паттерна дыхания (рисунка дыхания) при помощи использования инспираторных тренажеров, с тренировкой верхней и нижней группы мышц, которые страдают при хроническом инфекционном процессе. Использование аппаратных методов улучшения дренажной функции легких, таких как вибрационно-компрессионная терапия, важно для купирования обострения бронхоэктазии. Учитывая наличие пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), необходимо не допускать ухудшения течения или обострения заболеваний легких, связанных с бронхоэктазами, поэтому ежедневное использование физической тренировки, инспираторного тренинга и экспираторных тренажеров необходимо.

Ключевые слова: муковисцидоз, хроническая обструктивная болезнь легких, экспираторные тренажеры, легочная реабилитация, вибрационно-компрессионная терапия, небулайзерная терапия, COVID-19, постковидный синдром

Для цитирования: Мещерякова Н.Н. Немедикаментозные методы лечения при бронхоэктазии. *Медицинский совет*. 2022;16(4):35–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-35-40>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Non-drug treatments for bronchiectasis

Natalia N. Meshcheryakova, <https://orcid.org/0000-0002-1757-4137>, m_natalia1967@inbox.ru

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

Abstract

In recent decades, attention to lung diseases associated with bronchiectasis has increased significantly. Despite the availability of modern effective therapy methods, primarily inhalation therapy, the problems of improving mucociliary clearance, reducing hypersecretion in pathologically deformed bronchi do not lose relevance. In patients with bronchiectasis, cystic fibrosis, COPD with bronchiectasis, methods of kinesitherapy to improve lung drainage function come to the fore. One of modern effective methods of kinesitherapy is the use of simulators with positive expiratory pressure. This includes the PARI O-PEP and the PARI PEP S system. These simulators are effective and easy to use. The PARI PEP S system is attached to a nebulizer and the patient can perform basic mucolytic therapy with exhaled resistance, which is more effective in influencing lung drainage function. The use of expiratory simulators is even more effective if included in a pulmonary rehabilitation course, conducted in conjunction with the improvement of breathing pattern (breathing pattern) through the use of aspiratory simulators, with training of the upper and lower muscle groups that are affected by chronic infectious process. The use of hardware methods to improve lung drainage function, such as vibration and compression therapy, is important to manage exacerbations of bronchiectasis. Due to the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19), it is necessary to prevent worsening of the course or exacerbation of lung diseases associated with bronchiectasis, so the daily use of physical training, aspiration training and expiratory exercise machines is essential.

Keywords: cystic fibrosis, COPD, expiratory simulators, pulmonary rehabilitation, vibration-compression therapy, nebulizer therapy, COVID-19, postcovid syndrome

For citation: Meshcheryakova N.N. Non-drug treatments for bronchiectasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-35-40>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхоэктазия является одной из распространенных и сложных проблем в пульмонологии. Несмотря на применяемую современную бронхолитическую, муколитическую и антибактериальную терапию, сохраняется актуальность проблемы очищения бронхов от воспалительного секрета – мокроты. В результате деформации ветвей бронхиального дерева из-за хронического воспаления бронхов и перибронхиальной ткани развиваются бронхоэктазы [1], которые сопровождают такие заболевания, как собственно бронхоэктазия, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), муковисцидоз. Хроническое воспаление, рецидивирующие инфекции и деформации бронхов впоследствии приводят к потере легочной функции, болезненности, инвалидизации [2, 3]. Кроме того, постоянное хроническое воспаление в бронхах, гиперсекреция слизи или закупорка слизью бронхов, колонизация бактериями, инфильтрация воспалительными клетками, длительная болезненность приводят к ослаблению скелетной и дыхательной мускулатуры и в итоге к гиперплазии мышц, что нарушает эффективность кашлевого толчка и тем самым усугубляет болезнь [4].

БРОНХОЭКТАЗИЯ

Бронхоэктазия – заболевание, связанное непосредственно с патологией бронхов, оно не является орфанным, но как синдромокомплекс встречается при большой группе болезней. Это заболевания постинфекционной природы или связанные с синдромами Марфана, Вильямса – Кэмпбелла, Картагенера, Мунье – Куна, а также неинфекционной природы, такие как саркоидоз, системные заболевания, муковисцидоз, аспирация и гастроэзофагальный рефлюкс, ХОБЛ. Во всех случаях бронхоэктазии деформация бронхов приводит к мукоцилиарной дисфункции, нарушению эвакуации мокроты и колонизации бактериями или грибами. Клиническая картина бронхоэктазии характеризуется кашлем с гнойной мокротой, длительными легочными инфекциями, одышкой вследствие затяжного воспалительного процесса и нарушения работы дыхательных мышц [5]. У пациентов с бронхоэктазами происходит снижение физической активности и качества жизни, что связано со структурными изменениями тканей легкого, прогрессирующей обструкцией, одышкой, вторичной и динамической гиперинфляцией, психологическими проблемами, длительным воспалением [6–8]. В лечении бронхоэктазии, так же как и при муковисцидозе, на первое место выходит ингаляционная, а именно небулайзерная терапия. Применение ингаляционных муколитиков, бронхолитиков, антибактериальных препаратов значимо для данной группы пациентов [9, 10].

Так же как и при муковисцидозе, важны методы кинезитерапии для усиления дренажной функции легких. Важным аспектом ведения пациентов с бронхоэктазией является применение методов легочной реабили-

тации, направленных на улучшение состояния скелетной и инспираторной мускулатуры, дренажной функции легких и повышающих качество жизни. Совместное использование методов легочной реабилитации и кинезитерапии способствует стабилизации состояния пациента, улучшению функции легких, предотвращению обострений заболевания.

МУКОВИСЦИДОЗ

Муковисцидоз – одно из тяжелых генетических заболеваний. Патологические изменения в легких в основном связаны со скоплением вязкого воспалительного секрета в просвете дыхательных путей и нарушением механизмов его эвакуации. Разрушение и деформация стенки бронха происходят под воздействием высокой протеолитической активности нейтрофильной эластазы и металлопротеиназ. В стенках бронхов могут образовываться микроабсцессы, в которых колонизируются патогенные микроорганизмы, усугубляющие процессы деформации бронхов [11, 12]. Поэтому одна из основных задач терапии у пациентов с муковисцидозом – это поддержание клиренса для отхождения мокроты и проведение бронхиальной гигиены для исключения инфекционного поражения [13]. На первое место выходят длительная ингаляционная небулайзерная терапия антибиотиками, бронхолитиками, применение муколитиков и таких препаратов, как ингаляционная рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза – ДНаз. Основным методом немедикаментозной терапии является кинезитерапия с применением методов дыхательной гимнастики для улучшения дренажной функции. Основой этих методов являются упражнения на сопротивление при выдохе для усиления работы экспираторной мускулатуры, открытия бронхов и бронхиол, что улучшает дренажную функцию [13, 14]. Применение дыхательных тренажеров с сопротивлением на выдохе усиливает кинезитерапию.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

ХОБЛ – еще одно распространенное заболевание легких с часто выявляемыми бронхоэктазами. В связи с тяжестью воспаления в бронхах у некоторой группы пациентов происходит деформация бронхиального дерева, которая усугубляется в зависимости от тяжести заболевания. Бронхоэктазия у пациентов с ХОБЛ способствует новым обострениям болезни, часто превращая воспаление в непрерывно рецидивирующий процесс [15]. Учитывая, что ХОБЛ характеризуется системными проявлениями, а именно слабостью скелетных и дыхательных (в первую очередь инспираторных) мышц, нарастающими нарушениями вентиляционной способности легких, актуальна проблема наличия бронхоэктазов. Одна из основных задач у данных пациентов – увеличение бронходилатации, которое будет способствовать уменьшению воспалительного процес-

са [16]. Для данной группы пациентов на этапах реабилитации важен не только инспираторный тренинг (тренировка инспираторных мышц тренажерами с сопротивлением на вдохе), но и применение тренажеров с экспираторным сопротивлением для улучшения дренажной функции легких.

Все вышеперечисленные заболевания связаны с процессом нарушения мукоцилиарного клиренса, для улучшения которого, кроме антибактериальной, муколитической и бронходилатационной терапии, как уже говорилось ранее, применяют методы кинезитерапии в виде воздействия на экспираторные мышцы. Одним из механизмов кинезитерапии является применение тренажеров с сопротивлением на выдохе.

ЭКСПИРАТОРНЫЕ ТРЕНАЖЕРЫ

В нашей стране так сложилось, что для тренировки дыхательной мускулатуры чаще всего используют экспираторные тренажеры. Действительно, используя сопротивление при выдохе, мы воздействуем на экспираторную мускулатуру и в какой-то мере усиливаем ее работу, однако не следует забывать, что активными дыхательными мышцами являются инспираторные (мышцы вдоха). Именно они осуществляют главные дыхательные движения, первыми страдают при обструктивных нарушениях и отвечают за слаженную работу дыхательной системы. Экспираторная же мускулатура отвечает за кашлевой толчок и отхождение мокроты. Экспираторные мышцы страдают в последнюю очередь и активизируются вслед за инспираторными мышцами. Поэтому если говорить о тренировке дыхательных мышц, то это должна быть тренировка именно инспираторных мышц при помощи устройств и путем дыхательных упражнений. Однако использование напряжения экспираторной мускулатуры важно для усиления кашлевого толчка, раскрытия дыхательных путей и очищения бронхов, что усиливает мукоцилиарный клиренс. Для этого используют тренажеры с сопротивлением на выдохе [17].

Применение тренажеров с сопротивлением при выдохе является эффективным методом кинезитерапии для очищения бронхов. РЕР-терапия или терапия положительным давлением на выдохе при помощи дыхательных тренажеров PARI PEP S и PARI O-PEP (Германия) может помочь улучшению дренажной функции легких. Положительное давление на выдохе, создаваемое пациентом, раскрывает дыхательные пути и очищает бронхи.

Рассмотрим принцип действия этих тренажеров более подробно. Тренажер PARI O-PEP состоит из мундштука и воронки, в которой находится шарик из нержавеющей стали. Прибор создает осцилляторное положительное экспираторное давление на выдохе в диапазоне от 18 до 35 мм H₂O. Угол, под которым удерживают устройство, определяет колебание между 6 и 26 Гц, а экспираторное усиление пациентом создает давление, но не больше 35 мм H₂O, что является безопасным и не приводит к образованию булл. Шарик, находящийся

в воронке, под действием выдоха пациента создает колебательные движения, вибрация передается в бронхи, как бы отлепляет мокроту от бронхов и позволяет легче ее откашливать. В зависимости от угла наклона мундштука вибрация передается в разные отделы бронхов. При угле наклона на 30° вверх от горизонтали вибрация передается в мелкие отделы бронхов. Если мундштук в горизонтальном положении, то вибрация передается в центральные отделы бронхов, на 30° ниже горизонтали – в трахею. Таким образом, можно регулировать отхождение мокроты из различных отделов бронхов и улучшать выведение секрета.

Система PARI PEP S является также тренажером с положительным экспираторным давлением, но используются в данном случае не шарик и вибрация, а отверстия различного диаметра, которые создают положительное экспираторное давление. Сам тренажер состоит из мундштука, регулировочного кольца с различными по диаметру отверстиями, соединенными с клапанами выдоха. Пациент регулирует экспираторное давление при помощи подбора отверстия, при котором при выдохе есть ощущение затруднения, но не чрезмерное. Усиленный выдох используется для раскрытия дыхательных путей и очищения бронхов (откашливания мокроты). Важно, что данный тренажер можно использовать одновременно с ингаляцией, поскольку он совместим со всеми небулайзерами PARI. При этом вместо мундштука с клапаном выдоха к небулайзеру присоединяют систему PEP S с мундштуком без клапана, и пациент вдыхает лекарственное вещество, после чего выдыхает с сопротивлением, что способствует отхождению мокроты. В данном случае пациент одновременно осуществляет терапию и экспираторный тренинг, что усиливает бронходилатацию, а также помогает лучшему распределению медикамента в дыхательных путях и мобилизации секрета.

Использование данных тренажеров достаточно эффективно для пациентов с ХОБЛ, бронхоэктазиями, муковисцидозом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка в возрасте 72 лет обратилась в клинику респираторной медицины «ИНТЕГРАМЕД» в сентябре 2019 г. по поводу бронхоэктазии. Жалобы при поступлении на отхождение мокроты серо-зеленого цвета, больше в утренние часы, днем светлой, одышку при привычной физической нагрузке, слабость и недомогание.

В анамнезе с детства частые тяжелые бронхиты, периодически с госпитализацией; 14 лет назад была диагностирована бронхоэктазия с генерализованной локализацией цилиндрических и тракционных бронхоэктазов. Хронический вторичный обструктивный бронхит. Фиброателектаз средней доли правого легкого. Бронхиальная астма, атопическая форма (IgE-опосредованная), средней степени тяжести, частично контролируемое течение. Из сопутствующей патологии гипертоническая болезнь 2-й ст., нарушение толерантности к глюкозе. Пациентка госпитализировалась

последние 4 года не менее 2 раз год, в городскую клиническую больницу (ГКБ) №61, ГКБ №52. Ранее наблюдалась в ГКБ №57 имени Д.Д. Плетнева. В 2017 г. проходила курсы терапии по поводу аспергиллеза (IgE к аспергиллам до 89,6 МЕ/мл) актинолизатом и флуконазолом с положительным эффектом. Последняя госпитализация в июне 2019 г., затем прошла курс клацида. До сентября 2019 г. чувствовала себя хорошо. Ухудшение состояния в виде нарастания вышеперечисленных жалоб с начала сентября.

В анамнезе аллергическая реакция на пыльцу деревьев, витамины группы В, мильгамму, гентамицин. В 2003 г. проходила годичный курс терапии ксоларом – без эффекта. Не курит. Вредностей на работе не имела. Амбулаторно находилась на терапии форадилом комби, спиривой, беродуалом по потребности. Когда основным ингалятором был зенхейл, больная чувствовала себя значительно лучше. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов приводила к приступам затрудненного дыхания и ухудшению состояния. В стационаре проводили неоднократные санационные бронхоскопии.

В клиническом анализе крови от 16.09.2019 г. повышение лейкоцитов до 14,7 тыс/мкл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 35,7 мм/ч, гемоглобин снижен до 115 г/л, С-реактивный белок повышен до 16 мг/л.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии легких от июня 2019 г. множественные бронхоэктазы (в базальных отделах обоих легких с преобладанием изменений в С7 – С10, в парамедистинальных отделах справа С3 и С5 слева на фоне пневмофиброза имеются множественные бронхоэктазы). Средняя доля правого легкого уменьшена в размере и смещена медиально, в этом месте пневмоцирроз с наличием тракционных бронхоэктазов.

По данным исследования функции внешнего дыхания нарушение бронхиальной проходимости по обструктивному типу тяжелой степени. Объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) – 45%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 63%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 5%, максимальная объемная скорость выдоха (МОС) 25 – 19%, МОС 50 – 16%, МОС 75 – 14%.

Пациентке была назначена терапия спиривой турбухалером, ингаляции спиривы респимат, ингаляции через небулайзер флуимуцилом антибиотиком ИТ (14 дней) и ингасалином 5 мл, прием таваника. Был проведен курс легочной реабилитации по программе для пациентов с бронхоэктазами.

Программа легочной реабилитации включает оценку состояния пациента, физическую тренировку, обучение больного, корректировку питания и психологическую поддержку при необходимости. В более широком смысле легочная реабилитация представляет собой спектр лечебных стратегий больных с хроническими заболеваниями легких на протяжении всей жизни и подразумевает активное сотрудничество между больными, его семьей и работниками здравоохранения [18–21].

В данном случае в программу входили обучение и проведение тренировки как скелетной, так и дыхатель-

ной мускулатуры, тренировка при помощи дыхательных тренажеров с сопротивлением при вдохе (POWERbreathe Medic), обучение применению тренажера PARI O-PEP после ингаляций ингасалина и других муколитиков (в данном случае флуимуцила). В конце тренировки проводили высокочастотную осцилляцию грудной клетки при помощи вибрационно-компрессионной терапии.

Вибрационно-компрессионная терапия

Учитывая патологический воспалительный процесс, происходящий в результате нарушения муколитического клиренса, использования инспираторного тренинга и применения тренажеров с экспираторным давлением недостаточно. Патологический процесс затрагивает большое количество структур в легких, и для восстановления их вентиляционной способности эффективно использовать высокочастотную осцилляцию грудной клетки совместно с компрессией. Данный метод сочетает в себе механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией на грудную клетку, в результате которого происходят восстановление дренажной функции легких, улучшение кровоснабжения в легких [22, 23]. Прибор, осуществляющий данное воздействие, не только улучшает отхождение мокроты за счет вибрации, но и может влиять на функциональные и объемные показатели легких за счет компрессионного воздействия положительным давлением, улучшать вентиляцию в альвеолах, что было показано в исследованиях A. Nicoloni et al. и R. Gloeck et al. [24, 25].

В нашей стране используются два аппарата с такими характеристиками: Hill-Rom Vest/Vest Airway Inc. (США) и Ventum Vest Vibration YK-800 (Китай). В нескольких международных исследованиях были получены положительные результаты по воздействию аппарата на дренажную функцию легких за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и функциональных изменений в легких, была оценена безопасность данного прибора у больных с дыхательной недостаточностью. Вибрационно-компрессионный аппарат состоит из жилета, соединенного двумя трубками с генератором воздушного давления, который быстро нагнетает и выпускает воздух из жилета. Создается насильственное движение грудной клетки за счет сжатия и расслабления. Частота вибрации и давления создается с помощью настройки прибора индивидуально, но для пациентов с коронавирусной пневмонией важны достаточно значимая компрессия и вибрация, а для пациентов с другой патологией легких в первую очередь важна вибрация. В различных приборах возможности настройки колеблются, обычно диапазон частоты вибрации составляет от 1 до 20 Гц, диапазон компрессии от 1 до 30 мм рт. ст., а время от 1 до 30 мин. В данной реабилитационной программе использовали компрессию 10 мм рт. ст., вибрацию 13 Гц, общее время воздействия 20 мин.

Важнейшим методом реабилитации для данной группы пациентов является не только использование различных тренажеров и аппаратов, но и постоянные упражнения для верхней и нижней группы мышц с правильным паттерном дыхания (рисунком дыхания). Для верхней

группы мышц у пациентки использовали гантели по 1 кг, для нижней – упражнения на степпере. Все эти упражнения пациентка может легко повторять в домашних условиях. После проводимой терапии и реабилитационных мероприятий улучшились показатели функции внешнего дыхания: ОФВ1 – 55%, ФЖЕЛ – 88%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 51%, МОС 25 – 19%, МОС 50 – 18%, МОС 75 – 24%. Количество мокроты значительно уменьшилось, мокрота светлого цвета, кашель практически купирован.

В октябре – декабре 2019 г. пациентка чувствовала себя удовлетворительно. Амбулаторно ежедневно занималась физической тренировкой, проходила не менее 5 км ежедневно, после муколитиков использовала экспираторный тренажер PARI O-PEP. Пациентка в январе находилась на отдыхе в пансионате, там перенесла вирусную инфекцию, осложнившуюся обострением бронхоэктазии. На фоне увеличения муколитической терапии, применения ингаляционного флуимуцила ИТ антибиотика и 7-дневного курса вибрационно-перкуSSIONной терапии состояние пациентки улучшилось, обострение было купировано. По данным спирометрии ухудшения бронхиальной проходимости не выявлено, сохраняются обструктивные нарушения средней тяжести: ОФВ1 – 57%, ФЖЕЛ – 79%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 59, МОС 25 – 27%, МОС 50 – 20%, МОС 75 – 30%.

В мае 2019 г. у пациентки в поликлинике была проведена замена ингаляций Симбикорта на Релвар Эллипта, после чего появились приступы затрудненного дыхания и увеличилась одышка, несмотря на постоянную тренировку верхней и нижней группы мышц, использование инспираторных тренажеров, поддержание дренажной функции легких при помощи экспираторного тренажера. В 2020 г. у пациентки было 2 обострения, которые были быстро купированы на амбулаторном этапе.

Пациентка была вакцинирована противопневмококковой вакциной, ежегодно прививается противогриппозной вакциной. В мае 2021 г. была вакцинирована против SARS-CoV-2 «Спутником V». В ноябре 2021 г. была ревакцинирована «Спутником Лайт». За 2021 г. было 2 обострения бронхоэктазии, потребовавших применения антибактериальной терапии, использования курсов вибрационно-перкуSSIONной терапии. Однако за весь период наблюдения (с 2019 по начало 2022 г.) у пациентки не было госпитализаций, не применялась санационная бронхоскопия. Все обострения не приводили к существенному ухудшению состояния здоровья и обструктивным нарушениям, купировались увеличением бронхолитической и муколитической терапии, применением антибактериальной терапии. По данным компьютерной томографии легких за 2020 и 2021 г. ухудшения процесса нет. Функция внешнего дыхания находится в пределах обструктивных нарушений средней тяжести, ОФВ1 – 57%, ФЖЕЛ – 89%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 53%. Но самое главное, улучшение дренажной функции легких за счет использования ежедневных методов физической тренировки, инспираторного тренинга и использования экспираторного тренажера PARI O-PEP позволило сдержи-

вать развитие бактериальной инфекции, предотвратить ухудшение течения бронхоэктазии и обеспечить стабилизацию процесса. Важным аспектом, конечно, является и своевременная вакцинация пациентки.

ПАЦИЕНТЫ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Особая группа – пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). В самом начале пандемии при появлении вирусной пневмонии ожидали осложнения в виде присоединения бактериальной инфекции. Учитывая опыт предыдущих патологий, связанных с гриппом, других вирусных пандемий, была высока вероятность осложнений в виде присоединения бактериальной инфекции или, как следствие, развития фиброза легких [26]. Однако, как показывает опыт ведения данной группы больных, у них развивается вирусная пневмония, а именно острый альвеолит или интерстициальная пневмония, как осложнение может возникнуть медленно развивающаяся организирующая пневмония. В случае развития гнойного бронхита проблем с отхождением мокроты у пациентов нет. Постковидный синдром, так часто упоминаемый физиотерапевтами, заключается в системных проблемах и медленно разрешающейся организирующей пневмонии [27]. Нет проблем с отхождением мокроты, но есть нарушение механики дыхания в связи с цитокиновым и неврологическим повреждением инспираторных мышц, что восстанавливается при помощи тренировки именно инспираторных и скелетных мышц. Применение методов сопротивления при выдохе в данном случае неэффективно. Эффективно проводить методы легочной реабилитации, направленные на восстановление функций как скелетной, так и инспираторной мускулатуры [28, 29].

Исключение могут составлять пациенты с уже имеющимися проблемами в виде бронхоэктазии, ХОБЛ или муковисцидоза. Если у данных групп больных возникают проблемы с отхождением мокроты, то, конечно, использование тренажера O-PEP или системы PEP S будет достаточно эффективным, поможет более быстрому очищению бронхов и улучшит дренажную функцию. Кроме того, сам COVID-19, как и лечение данного заболевания, является довольно агрессивным для организма. Эффективным методом профилактики обострения заболеваний, связанных с бронхоэктазами, снижения потребности в лекарственной терапии в результате уменьшения нарушений мукоцилиарного клиренса является использование тренажера PARI O-PEP и системы PARI PEP S.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне пандемии, связанной с новой коронавирусной инфекцией, у хронических больных с заболеваниями легких достаточно мало возможности получить адекватную и своевременную медицинскую помощь. На первое место выходят эффективные методы лечения и реабилитации, предотвращающие обострение хронических забо-

леваний, связанных с инфекционными процессами в легких. Обучение пациентов с хроническими заболеваниями легких методам легочной реабилитации является актуальным. Проведение образовательных мероприятий по реабилитации для врачей необходимо для более эффективной стабилизации хронических процессов. Применение тренажеров с экспираторным сопротивлением, таких как

PARI O-PEP и PEP S, позволяет улучшать дренажную функцию легких и предотвращать обострение заболеваний у пациентов с бронхоэктазами, оно эффективно именно для пациентов с мукоцилиарной дисфункцией.



Поступила / Received 18.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2022
Принята в печать / Accepted 10.03.2022

Список литературы / References

- Hill A.T., Sullivan A.L., Chalmers J.D., De Souza A., Elborn S.J., Floto A.R. et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(1 Suppl):1–69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>.
- Анаев Э.Х. Ингаляционная медикаментозная терапия при бронхоэктазии. *Практическая пульмонология*. 2001;(1):34–50. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2021_34.pdf. Анаев Е.Х. Inhalation Drug Therapy for Patients with Bronchiectasis. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2001;(1):34–50. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2021_34.pdf.
- Quint J.K., Millett E.R., Joshi M., Navaratnam V., Thomas S.L., Hurst J.R. et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47(1):186–193. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>.
- Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., Aliberti S., Marshall S.E., Loebinger M.R. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>.
- Smith M.P. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J R Coll Physicians Edinb*. 2011;41(2):132–139. <https://doi.org/10.4997/JRCP.2011.217>.
- Lee A.L., Button B.M., Ellis S., Stirling R., Wilson J.W., Holland A.E., Denehy L. Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis. *Respir Med*. 2009;103(5):780–785. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11.005>.
- Koulouris N.G., Retsou S., Kosmas E., Dimakou K., Malagari K., Mantzikopoulos G. et al. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2003;21(5):743–748. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00301103>.
- Bradley J., Moran F., Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002166. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002166>.
- Antoniou S.A. Investigational inhaled therapies for non-CF bronchiectasis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(2):139–146. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1427728>.
- Hewitt W.L. Antibiotic therapy of abscess of the lung and bronchiectasis. *Calif Med*. 1952;76(5):319–324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1521279/>.
- Yankaskas J.R., Marshall B.C., Sufian B., Simon R.H., Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S–39S. https://doi.org/10.1378/chest.125.1_suppl.1s.
- Nixon P.A., Orenstein D.M., Kelsey S.F., Doershuk C.F. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327(25):1785–1788. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212173272504>.
- Saiman L., Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(5 Suppl):S6–S2. <https://doi.org/10.1086/503485>.
- Dwyer T.J., Alison J.A., McKeough Z.J., Daviskas E., Bye P.T.P. Effects of exercise on respiratory flow and sputum properties in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2011;139(4):870–877. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1158>.
- Camillo C.A., Laburu V. de M., Gonçalves N.S., Cavalheri V., Tomasi F.P., Hernandez N.A. et al. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. *Respir Med*. 2011;105(7):1054–1062. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.014>.
- Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H., Borzone G., Leiva A., Milic-Emil J., Lisboa C. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J*. 2000;16(2):269–275. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16b14.x>.
- Айсанов З.Р., Черняк А.В. (ред.). *Функциональная диагностика в пульмонологии*. М.: АТМО; 2016. 184 с. Aisanov Z.R., Chernyak A.V. (eds.). *Functional diagnostics in pulmonology*. Moscow: ATMO; 2016. 184 p. (In Russ.).
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518–624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>.
- Black L.F., Hyatt R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696–702. <https://doi.org/10.1164/arrd.1969.99.5.696>.
- Caine M.P., McConnell A.K. Development and evaluation of a pressure threshold inspiratory muscle trainer for use in the context of sports performance. *Sports Eng*. 2000;3(3):149–159. <https://doi.org/10.1046/j.1460-2687.2000.00047.x>.
- Edwards A.M., Wells C., Buttery R. Concurrent inspiratory muscle and cardiovascular training differentially improves both perceptions of effort and 5000 m running performance compared with cardiovascular training alone. *Br J Sports Med*. 2008;42(10):823–827. <https://doi.org/10.1136/bjism.2007.045377>.
- Kempainen R.R., Milla C., Dunitz J., Savik K., Hazelwood A., Williams C. et al. Comparison of settings used for high-frequency chest-wall compression in cystic fibrosis. *Respir Care*. 2010;55(6):695–701. Available at: <http://rc.rcjournal.com/content/55/6/695.short>.
- Allan J.S., Garrity J.M., Donahue D.M. High-frequency chest-wall compression during the 48 hours following thoracic surgery. *Respir Care*. 2009;54(3):340–343. Available at: <http://rc.rcjournal.com/content/54/3/340.short>.
- Nicolini A., Cardini F., Landucci N., Lanata S., Ferrari-Bravo M., Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2013;13:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-21>.
- Gloeckl R., Heinzelmann I., Baeuerle S., Damm E., Schwedhelm A.L., Diril M. et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease – a randomized controlled trial. *Respir Med*. 2012;106(1):75–83. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.10.021>.
- Reychler G., Vecellio L., Dubus J.C. Nebulization: A potential source of SARS-CoV-2 transmission. *Respir Med Res*. 2020;78:100778. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100778>.
- Brugliera L., Spina A., Castellazzi P., Cimino P., Tettamanti A., Houdayer E. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*. 2020;52(4):jrm00046. <https://doi.org/10.2340/16501977-2678>.
- Bryant M.S., Fedson S.E., Sharafkhaneh A. Using Telehealth Cardiopulmonary Rehabilitation during the COVID-19 Pandemic. *J Med Syst*. 2020;44(7):125. <https://doi.org/10.1007/s10916-020-01593-8>.
- De Biase S., Cook L., Skelton D.A., Witham M., Ten Hove R. The COVID-19 rehabilitation pandemic. *Age Ageing*. 2020;49(5):696–700. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa118>.

Информация об авторе:

Мещерякова Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; m_natalia1967@inbox.ru

Information about the author:

Natalia N. Meshcheryakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; m_natalia1967@inbox.ru

Возможности информационных систем в прогнозировании исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19

И.В. Демко^{1,2}, Е.Е. Корчагин², О.А. Черкашин², Н.В. Гордеева^{1,2}, Д.А. Аникин^{1,2✉}, anikin27111994@mail.ru, Д.А. Аникина¹

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, лит. А

Резюме

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), стала причиной быстрого роста количества заболевших и высокой смертности во всем мире. Клинические проявления COVID-19 неспецифичны, их диагностика основывается на комплексной оценке клинических, лабораторных и рентгенологических данных. Развитие пандемии поставило перед специалистами здравоохранения новые задачи: разработать диагностические и лечебные алгоритмы, а также меры и средства профилактики. На современном этапе большое внимание уделяется внедрению информационных систем в медицинскую практику, а также применению технологий интеллектуального анализа данных с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи. Отмечено, что применение искусственного интеллекта (ИИ) в медицине было связано с разработкой программ ИИ, предназначенных для усовершенствования методик постановки диагноза, подбора терапевтических решений и прогнозирования исхода болезни. Такие системы включают в себя искусственные нейронные сети (ИНС), нечеткие экспертные системы, эволюционные вычисления и гибридные интеллектуальные системы. В статье проанализированы данные ряда исследований по использованию искусственного интеллекта для неспецифической диагностики COVID-19, прогнозирования риска смертности и изучения факторов риска тяжелого течения и смерти в различных группах. С использованием вычислительных алгоритмов были построены кластеры предикторов смертности на основе медицинских данных для пациентов с COVID-19. Используя кластеры, были разработаны модели для прогнозирования смертности и понимания взаимосвязи различных демографических характеристик и заболеваний со смертностью от COVID-19. Также в статье обобщены ключевые факторы, ухудшающие прогноз при COVID-19. Отдельным пунктом отмечены шкалы для выявления или прогноза развития COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма».

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, цифровые технологии, искусственный интеллект, нейронные сети, факторы риска, шкала, прогнозирование

Для цитирования: Демко И.В., Корчагин Е.Е., Черкашин О.А., Гордеева Н.В., Аникин Д.А., Аникина Д.А. Возможности информационных систем в прогнозировании исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(4):42–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-42-50>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of information systems for prediction of outcomes of new coronavirus infection COVID-19

Irina V. Demko^{1,2}, Egor E. Korchagin², Oleg A. Cherkashin², Natalia V. Gordeeva^{1,2}, Dmitry A. Anikin^{1,2✉}, anikin27111994@mail.ru, Diana A. Anikina¹

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

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

Abstract

The pandemic of coronavirus infection COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), caused by a new strain of coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), has caused high mortality worldwide. The clinical manifestations of COVID-19 are nonspecific. Diagnostics includes clinical, laboratory and radiological data. The importance of introducing information systems into medical practice in order to improve the quality of medical care is noted. It is stated that the development of medical artificial intelligence is associated with the development of artificial intelligence programs designed to help the clinic in making a diagnosis, prescribing treatment, as well as predicting the outcome of the disease. Such systems include artificial neural networks, fuzzy expert systems, and hybrid intelligent systems. The article analyzes data from a number of studies on the use of artificial intelligence for diagnosing COVID-19, predicting the risk of mortality and studying risk factors for severe course and lethal outcome in various groups. Using clusters of predictors, models have been developed to predict mortality and understand the relationship of various characteristics and diseases with mortality from COVID-19. The article also summarizes the key factors that worsen the prognosis for COVID-19. Scales for detecting or predicting the development of COVID-19-induced "cytokine storm" are marked as a separate item.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19, digital technologies, artificial intelligence, neural networks, risk factors, scale, forecasting

For citation: Demko I.V., Korchagin E.E., Cherkashin O.A., Gordeeva N.V., Anikin D.A., Anikina D.A. Possibilities of information systems for prediction of outcomes of new coronavirus infection COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-42-50>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Начавшаяся в 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая была вызвана коронавирусом 2-го типа, осложненным развитием острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 SARS-CoV-2), в настоящее время является глобальной проблемой системы здравоохранения [1, 2]. COVID-19 характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, представляя наибольшую опасность для людей пожилого возраста, а также для лиц с сопутствующей патологией, особенно с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем [3, 4]. У ряда пациентов патогенное воздействие вируса SARS-CoV-2 приводит к формированию гиперергического иммунного ответа, что порождает «цитокиновый шторм» с массивным повреждением легочной ткани и полиорганной недостаточностью [5–9]. По данным нескольких исследований, тяжесть состояния пациентов наиболее значимо коррелирует с наличием лимфопении, нейтрофилии, повышением уровня биохимических маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), ферритин, интерлейкин-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), нарастанием концентрации Д-димера [10–12].

Летальность при гиперактивации иммунной системы и полиорганном поражении крайне высока. Высказываются предположения о том, что лица с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями подвергаются более высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 и имеют более высокие показатели смертности по сравнению с таковыми в общей популяции [13, 14]. В настоящее время смертность от COVID-19 составляет 3–10% [2, 15, 16]. В соответствии с вышесказанным развитие пандемии поставило перед специалистами здравоохранения стратегические задачи: в короткие сроки разработать диагностические и лечебные алгоритмы, а также меры профилактики в отношении инфекционного заболевания. На сегодняшний день известно, что в 80% случаев заболевание протекает в легкой форме. Вместе с тем у большинства госпитализированных пациентов выявляют пневмонию, а у 10–15% больных развиваются тяжелые формы течения заболевания: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис и септический шок [17]. Среди клинических проявлений чаще регистрируются повышение температуры тела более 38°C, малопродуктивный кашель и одышка [18]. О тяжести или клинической форме заболевания могут свидетельствовать выраженность и длительность проявления симптомов. Отмечается, что среди пациентов с пневмонией у 99% больных наблю-

дается лихорадка, у 70% – утомляемость, у 59% – сухой кашель, у 40% – анорексия, у 35% – боли в мышцах и лишь у 31% больных наблюдается одышка, а у 27% – продуктивный кашель [19]. Также было отмечено в одном из исследований, что больные COVID-19 с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют выше риск развития неблагоприятного исхода заболевания, чем пациенты без нарушений со стороны ЖКТ [20].

Продолжают изучаться группы риска развития тяжелых форм течения и факторы неблагоприятных исходов заболевания. Среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 чаще встречаются больные старше 50–60 лет, а также лица с такой коморбидной патологией, как сахарный диабет (СД), онкология, сердечно-сосудистые заболевания [21]. Пациенты старше 65 лет с COVID-19 чаще нуждаются в госпитализации и проведении интенсивной терапии, кроме того, смертность в данной группе больных наиболее высокая. Пожилой возраст пациента, наличие нейтрофилии, а также повышение уровней лактатдегидрогеназы и Д-димера увеличивают риск развития ОРДС и смерти [22–26]. В условиях высокой нагрузки на систему здравоохранения чрезвычайно актуальными представляются решения задач по медицинской сортировке, госпитализации, лечения, а также прогнозирования исходов.

В момент обращения больного с COVID-19 за медицинской помощью первой задачей является определение критериев маршрутизации, показаний для госпитализации. В то время как на стационарном этапе главной задачей является определение лечебной тактики, в т. ч. интенсивной терапии и инвазивной вентиляции легких (ИВЛ).

ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Следует отметить, что модернизация процессов организации медицинской помощи посредством внедрения информационных технологий является одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в России. В настоящее время большое внимание уделяется внедрению информационных систем в медицинскую практику, а также применению технологий интеллектуального анализа данных с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи [27]. Например, машинное обучение дает возможности улучшить точность расчета сердечно-сосудистого риска на основании принятых шкал и значительно повысить точность прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. В последнее время возросло число исследований и работ в этой области [28–31].

Искусственный интеллект (ИИ), являясь одной из крупнейших отраслей информатики, способен анализировать большой комплекс медицинских данных. Британский математик Алан Тьюринг является одним из создателей ИИ, идея разработки которого была предложена в 1950 г. Он описал интеллектуальное поведение в компьютере как возможность в достижении производительности человеческого уровня в решении когнитивных задач, которые позже стали популярными как «тест Тьюринга». С середины XX в. ведутся исследования возможности применения интеллектуальных методов во всех областях медицины. Применение технологий ИИ в хирургии впервые были исследованы Д. Ганном в 1976 г., когда он показал возможность диагностики острой боли в животе с применением компьютерного анализа. Последние десятилетия в медицине наблюдается рост интереса к ИИ. Это связано с разработкой программ для помощи в постановке диагноза, формулировке терапевтических решений и прогнозировании исхода болезни. Программы могут быть предназначены для поддержки медицинских работников в выполнении ими своих повседневных обязанностей. Такие системы включают в себя искусственные нейронные сети (ИНС), экспертные системы, эволюционные вычисления и гибридные интеллектуальные системы.

Есть ряд доступных методик ИИ, которые способны решать клинические проблемы. Судя по объему публикационной активности, ИНС является наиболее популярным методом ИИ в медицине. Являясь вычислительными аналитическими инструментами, ИНС вдохновлены биологической нервной системой. Они состоят из сетей, тесно

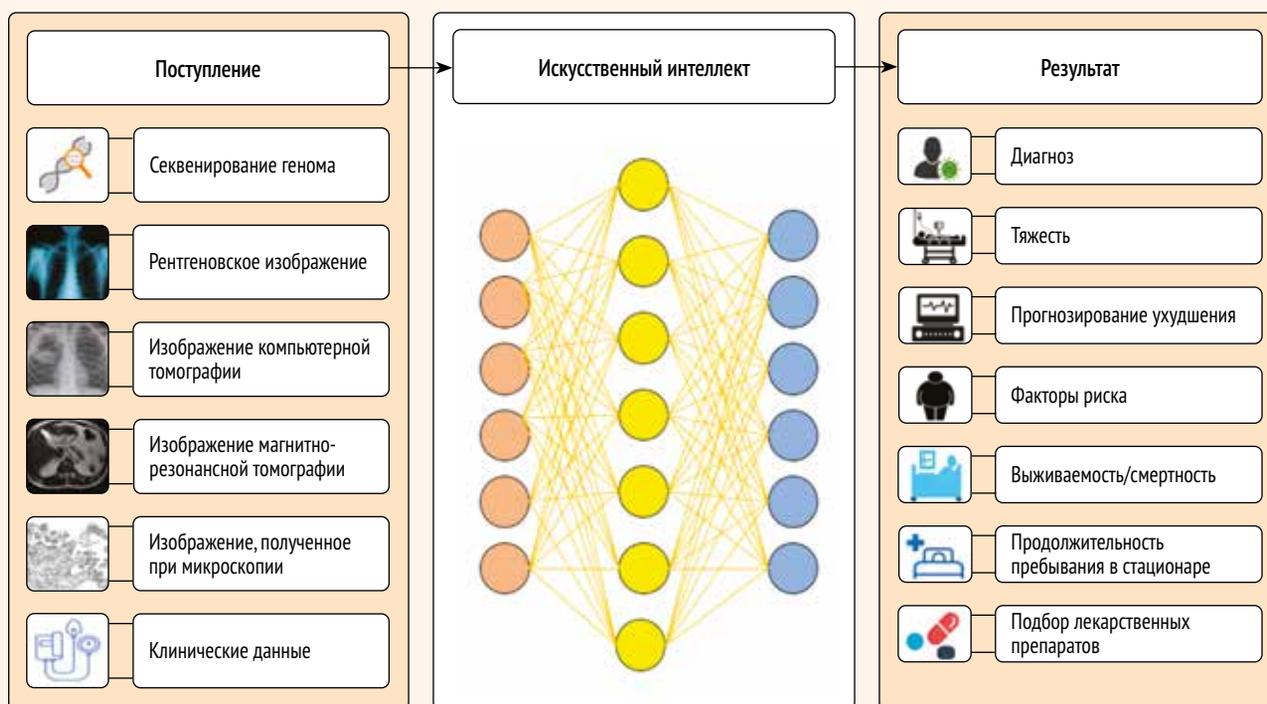
взаимосвязанных с компьютерными процессорами, называемыми «нейронами», цель которых выполнять параллельные вычисления для обработки данных и представления результатов. ИНС используются активно в анализе клинических данных, изображений в радиологии и гистопатологии (*рис.*). Технологии ИИ и машинного обучения позволяют разработать высокоэффективные математические модели для прогнозирования исходов заболевания по неограниченному количеству предикторов [32, 33].

На сегодняшний день в условиях ограниченного количества сведений о COVID-19 при оказании медицинской помощи таким пациентам приходится ориентироваться на алгоритмы, разработанные ранее для отдельных синдромов и состояний. Однако не всегда универсальные алгоритмы являются оптимальными, т. к. клиническое течение обусловлено чаще этиологией заболевания и иными внешними или внутренними факторами. Разработка у пациентов с COVID-19 алгоритмов ранней и точной оценки тяжести заболевания является приоритетным направлением для создания систем поддержки врачебных решений и планирования материально-технической базы.

МОДЕЛИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ПРИ COVID-19

Было предложено несколько моделей прогнозирования степени тяжести или смертности пациентов с COVID-19 с использованием методов ИИ. Большинство из них были разработаны на основе ограниченной информации или переменных, таких как медицинские

- **Рисунок.** Возможности использования ИНС в определении тактики ведения пациентов при COVID-19 (адаптирован)
- **Figure.** Possibilities of using artificial neural networks in determining the tactics of managing patients in COVID-19 (adapted)



изображения [34–36], информация о крови и/или моче [37, 38], клинические характеристики [39, 40], наборы эпидемиологических данных на индивидуальном уровне [41], а также данные электронных медицинских карт во время госпитализации (демографические данные, результаты лабораторных исследований, история болезни и показатели жизненно важных функций) [42]. Однако большинство из них были разработаны на основе относительно небольших выборок из ограниченных источников данных, что делает их обобщение проблематичным.

Следует показать, что в большей части исследований ИИ использовался для диагностики случаев COVID-19 или выявления подозрительных случаев COVID-19 на основе различных показателей, включая изображения компьютерной томографии (КТ) [43–46], рентгеновские изображения [47–55], лабораторные тесты [56, 57], последовательности генома [58] и паттерны дыхания [59].

В нескольких исследованиях ИИ использовался для решения задач, связанных с исходом пациента. В частности, в ряде исследований ИИ использовался для сегментации и количественной оценки инфицированных областей в легких из-за COVID-19, что позволило оценить тяжесть заболевания [60, 61]. ИИ также использовался в 4 исследованиях для выявления случаев с высоким риском прогрессирования COVID-19 в тяжелую форму [62–65]. Кроме того, ИИ применялся для прогнозирования рисков смертности [66, 67], связанных с ним факторов [68] и продолжительности пребывания в стационаре пациентов с COVID-19 [69].

Чтобы преодолеть проблему обобщения, Н. Chung et al. постарались разработать модель прогнозирования ИИ, основанную на подтвержденных общенациональных данных о больных, полученных от правительства Южной Кореи, которые включали сведения о 5 601 пациенте из более чем 100 больниц [70]. В этой модели использовались комплексные наборы данных, состоящие из 37 факторов, включая базовую демографическую информацию, показатели жизнедеятельности, результаты физического обследования, клинические симптомы и тяжесть, сопутствующие заболевания и общие результаты анализа крови. Модель ИИ, 5-слойная Deconvolutional Neural Networks (DNN) нейросеть с использованием выбранных 20 основных параметров (возраст, уровень лимфоцитов, количество тромбоцитов, чистота дыхательных движений (ЧДД), температура, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, индекс массы тела (ИМТ), уровень гематокрита, частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (АД), деменция, гипертония, спутанность сознания, СД, пол, кашель, боль в горле, хроническое заболевание печени, насморк или ринорея), разработанная авторами, смогла предсказать тяжесть заболевания пациентов с COVID-19 на этапе поступления в больницу с хорошими характеристиками прогнозирования (чувствительность – 90,2%, специфичность – 90,4%, точность – 90,4%) [70].

Одну из первых экспериментальных моделей регулирования принятия врачебных решений для сортиров-

ки пациентов с подозрением на COVID-19 разработали исследователи из Нью-Йоркского университета. Анализ клинико-демографических и лабораторно-инструментальных данных позволил выявить ряд наиболее значимых предикторов тяжелого течения: мышечные боли, повышенный уровень гемоглобина и аланинами-нотрансферазы (АлТ). Данная модель машинного обучения показала высокую точность (80%) для формирования прогноза развития ОРДС у пациентов с COVID-19 без явных клинических признаков тяжелого течения заболевания [71].

В настоящее время используются мобильные приложения для диагностики COVID-19 на основании симптомов заболевания [72, 73], для прогнозирования тяжелого течения COVID-19 [74] и летального исхода [75, 76]. В мае 2020 г. в журнале Nature Machine Intelligence была опубликована статья, в которой был представлен новый, легко интерпретируемый алгоритм оценки риска смерти больных COVID-19 по количеству лимфоцитов, а также уровням лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ) [77].

В обзоре L. Wynants et al. представлен анализ ряда моделей по использованию машинного обучения для неспецифической диагностики COVID-19 и прогнозирования развития тяжелых форм и летальных исходов заболевания [78].

Несмотря на описанные оптимистичные результаты, в большинстве представленных исследований были выявлены значимые недостатки: отсутствие валидационной и контрольной выборок, использование нерепрезентативных выборок, необоснованное применение критериев включения и исключения.

В.В. Цветков и др. провели аналитическое исследование с данными из 564 электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов с диагнозами «U07.1» (n = 367) и «U07.2» (n = 197). После статистической обработки было установлено, что возраст, ИМТ, ЧДД, ЧСС, температура тела, уровень сатурации (SpO₂), систолическое и диастолическое АД являются наиболее важными прогностическими маркерами длительности стационарного лечения. В соответствии с итоговыми данными была спроектирована модель машинного обучения, учитывающая следующие параметры: возраст пациента, количество дней от начала болезни, рост, вес, SpO₂, температура тела, ИМТ, ЧСС, ЧДД и АД. Точность данной модели для прогнозирования длительности пребывания в стационаре пациентов с COVID-19 более 10 дней на данных контрольной выборки составила 83,75% (95% ДИ: 73,82–91,05%), показатели чувствительности равнялись 82,50% и специфичности – 85,00%, MSE = 0,3895 [79].

D. Bertsimas et al. на основе обработки деидентифицированных данных 3 927 пациентов с COVID-19 из 6 независимых центров, включающих 33 различных больницы, разработали COVID-19 Mortality Risk (CMR) инструмент с использованием алгоритма XGBoost для прогнозирования смертности. Модель CMR использует машинное обучение для создания точных прогнозов смертности с использованием общедоступных клиниче-

ских функций: пол, возраст, температура тела, ЧСС, SpO₂, лабораторные значения (аминотрансферазы, креатинин, мочевины, калий, натрий, глюкоза, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, средний объем эритроцитов, протромбиновое время). Это первая оценка риска, разработанная и проверенная на когорте пациентов с COVID-19 из Европы и США [80].

Следует отметить ретроспективный анализ 27 пациентов с COVID-19, проведенный M. Yuan et al., в котором использовалась система баллов для компьютерной томографии (КТ), которая ранее предсказывала смертность от птичьего гриппа. Оценка КТ предсказывала смертность с AUC ROC 0,90 (95% ДИ: 0,87–0,93) [81].

D. Colombi et al. обследовали 236 пациентов с COVID-19 и обнаружили, что включение результатов КТ грудной клетки вместе с клиническими данными увеличило их AUC ROC с 0,83 (95% ДИ: 0,78–0,88) до 0,86 (95% ДИ: 0,81–0,90) [82].

J. Gong et al. создали модель, основанную на 189 пациентах с COVID-19, в которую были включены биомаркеры для определения вероятности тяжелого заболевания. Эта модель имела AUC ROC 0,85 (95% ДИ: 0,79–0,92) [83].

H. Estiri et al. опубликовали данные о созданной ими прогностической модели. Они использовали медицинские данные 16 709 пациентов с COVID-19, полученные из медицинских записей Бостонской некоммерческой сети больниц и врачей, для прогнозирования риска смертности и изучения факторов риска смерти в разных возрастных группах [84]. Применяя вычислительный алгоритм Minimize Sparsity Maximize Relevance (MSMR) [85], дополненный клинической экспертизой, авторы построили кластеры предикторов смертности на основе медицинских данных для пациентов с COVID-19. На основе этих кластеров был разработан набор обобщенных линейных моделей (GLM) для прогнозирования смертности и понимания взаимосвязи различных демографических характеристик и заболеваний со смертностью от COVID-19. Ключевыми факторами, ухудшающими прогноз при COVID-19, в данном исследовании были названы возраст, наличие у пациента в анамнезе пневмонии, хронической болезни почек, СД 2-го типа с осложнениями, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Среди 65–85-летних пациентов возраст оставался самым неблагоприятным прогностическим фактором. Также в этом возрасте большое влияние на прогноз оказывали респираторные заболевания, которые увеличивали риск смертности от COVID-19. Они включали не только пневмонии в анамнезе, но и хронические обструктивные болезни легких, рак легких, тромбоэмболию легочной артерии, интерстициальные легочные болезни и курение. Несмотря на то, что все эти заболевания связаны с дыхательной системой, каждое из них в отдельности вносило свой вклад в повышение риска смерти среди пациентов с COVID-19.

Многоцентровое ретроспективное исследование показало, что сопутствующая патология, пожилой возраст, более высокий уровень лактатдегидрогеназы и меньшее

количество лимфоцитов были независимыми факторами высокого риска, связанными с прогрессированием COVID-19 [86].

Для пациентов, госпитализированных с вирусной пневмонией, Bender et al. разработали простой инструмент прогнозирования общей смертности, который был полезен для прогнозирования течения заболевания вновь поступивших больных и получения результатов их анализов. В исследовании было отмечено, что оценка иммунного статуса важна при мониторинге общего состояния пациента при COVID-19. В исследовании все подтипы Т-лимфоцитов были снижены в группе с высоким риском летального исхода, что характеризует дефицит адаптивного иммунного ответа в данной группе. Предыдущие исследования при вирусной инфекции показали, что адаптивные Т-клетки обеспечивают более широкий и более продолжительный перекрестно-реактивный клеточный иммунитет с меньшими штамм-специфическими ограничениями, особенно CD8+ Т-клеток [87]. Кроме того, документально подтверждено, что более высокий уровень провоспалительных цитокинов связан с тяжестью заболевания и повреждением легких [88]. Соответственно, ИЛ-2R и ИЛ-6, которые, как оказалось, в значительной степени коррелировали с тяжестью заболевания, дополняли функцию CD8+ Т-клеток [89].

Бактериальная коинфекция на фоне вирусной пневмонии известна как еще одна основная причина смертности. *Acinetobacter baumannii* – один из наиболее часто встречающихся патогенов как в предыдущих исследованиях, так и в данной работе [90]. Сопутствующая бактериальная инфекция проявлялась не только в ухудшении исходов, но и в более продолжительном пребывании в больнице и в значительном увеличении стоимости стационарного лечения. Бактериальная инфекция независимый прогностический фактор без других движущих сил. Вирусная пневмония еще больше ухудшается, когда бактериальная инфекция возникает спонтанно. Считается, что этот процесс связан с нарушением регуляции уровней Т-клеток, антиген-специфических Т-клеток и плазменных цитокинов [91].

Было обнаружено, что уровни воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-18, выше у пациентов, страдающих сочетанными инфекциями, вызванными бактерией и вирусом, чем у пациентов, инфицированных единственным патогеном [92]. Таким образом, заметное повышение уровня ИЛ-6 у пациентов, коинфицированных бактериями, еще раз продемонстрировало свой прогностический потенциал. Несмотря на интенсивные усилия, разработка противовирусной терапии для предотвращения или лечения респираторных вирусных инфекций находится в ограниченном объеме.

Совокупность клинико-лабораторных данных позволила авторам составить шкалу MuLBSTA для прогнозирования неблагоприятных исходов при пневмонии COVID-19 [93, 94].

Следует отметить, что характеристики тяжелой формы COVID-19 сходны с проявлениями совокупности синдро-

мов с комплексным названием «цитокиновый шторм» [95]. Для них характерно воспаление и полиорганное поражение в результате развивающегося избыточного высвобождения цитокинов вследствие нерегулируемой активации клеток иммунной системы. К группе синдромов «цитокинового шторма» относят первичный (семейный) и вторичный ГЛГ (гемофагocитарный лимфогистиоцитоз) – тяжелые гипервоспалительные состояния, вызванные дисрегуляцией цитотоксических клеток, патологической активацией макрофагов, и, как следствие, неконтролируемым фагоцитозом клеток и их полипотентных предшественников [96]. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – уникальная форма гипервоспалительного синдрома, который вместе с тем рассматривается как один из клинических вариантов вторичного ГЛГ. Следовательно, можно предположить, что для выявления или прогноза развития COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» могут быть использованы инструменты, уже применяемые для этих же целей в случаях первичного или вторичного ГЛГ. В частности, использование диагностической шкалы HScore для диагностики вторичного ГЛГ [97, 98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, цифровые технологии, в первую очередь, искусственный интеллект, являются важными инструментами для содействия принятию скоординированных ответных мер борьбы с пандемией. Примеры использования этой технологии иллюстрируют те возможности, которые в настоящее время могут быть достигнуты с помощью таких подходов. Мы не можем ожидать, что она компенсирует структурные трудности, подобные тем, с которыми сталкиваются многие медицинские учреждения во всем мире. Поиск путей повышения эффективности и сокращения расходов в больницах, часто поддерживаемый информационными технологиями, не должен приводить к снижению качества услуг или ставить под угрозу всеобщий доступ к медицинской помощи даже в исключительных обстоятельствах. Именно для достижения этих целей новейшие цифровые решения могут быть крайне полезными.

Поступила Received 05.12.2021

Поступила после рецензирования Revised 17.01.2022

Принята в печать Accepted 25.01.2022



Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М., Трушенко Н.В., Ярошецкий А.И. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология*. 2020;30(2):151–163. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>.
2. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Yaroshetskiy A.I. Practical guidelines for oxygen therapy and respiratory support for patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):151–163 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>.
3. 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)*. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf.
4. 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 Novel Coronavirus Infection (COVID-19)*. Moscow; 2021. 225 p. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf.
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688–699. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>.
6. Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):688–699. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>.
7. Nuche J., de la Cal T.S., Guarch C.J.L., López-Medrano F., Delgado C.P.-O., Ynsaauriaga F.A. et al. Effect of coronavirus disease 2019 in pulmonary circulation. The particular scenario of precapillary pulmonary hypertension. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):548. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080548>.
8. Baig A.M., Khalleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci. Neurosci*. 2020;11(7):995–998. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>.
9. Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>.
10. Kobayashi T., Jung S.-M., Linton N.M., Kinoshita R., Hayashi K., Miyama T. et al. Communicating the risk of death from novel coronavirus disease (COVID-19). *J Clin Med*. 2020;9(2):580. <https://doi.org/10.3390/jcm9020580>.
11. 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).
12. Huang R., Zhu L., Xue L., Liu L., Yan X., Wang J. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu Province, China: a retrospective, multi-center study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(5):e0008280. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008280>.
13. 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>.
14. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
15. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., Jian-xing He J.-X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
16. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
17. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
18. 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>.
19. Wu J.T., Leung K., Bushman M., Kishore N., Niehus R., de Salazar P.M. et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*. 2020;26(4):506–510. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>.
20. 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>.
21. Li L.-Q., Huang T., Wang Y.-Q., Wang Z.-P., Liang Y., Huang T.-B. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577–583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>.
22. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. 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).
23. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>.

21. Hussain A., Mahawar K., Xia Z., Yang W., Shamsi E.H. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(4):295–300. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>.
22. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J., Liu H., Peng J. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.
23. Pan F., Yang L., Li Y., Liang B., Li L., Ye T. et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020;17(9):1281–1292. <https://doi.org/10.7150/ijms.46614>.
24. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6049–6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>.
25. 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>.
26. Chan W.F.-W., Yuan S., Kok K., To K.K.-W., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
27. Гусев А.В. Перспективы нейронных сетей и глубокого машинного обучения в создании решений для здравоохранения. *Врач и информационные технологии.* 2017;(3):92–105. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30021267&>.
28. Gusev A.V. Prospects for neural networks and deep machine learning in creating health solutions. *Medical Doctor and Information Technology.* 2017;(3):92–105. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30021267&>.
29. Oikonomou E.K., Williams M.C., Kotanidis C.P., Desai M.Y., Marwan M., Antonopoulos A.S. et al. A novel machine learning-derived radio transcriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J.* 2019;40(43):3529–3543. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz592>.
30. Barrett L.A., Payrovnaziri S.N., Bian J., He Z. Building Computational Models to Predict One-Year Mortality in ICU Patients with Acute Myocardial Infarction and Post Myocardial Infarction Syndrome. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc.* 2019;2019:407–416. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258994>.
31. Морозов С.П., Владимирский А.В., Гомболевский В.А., Кузьмина Е.С., Ледикхова Н.В. Искусственный интеллект: автоматизированный анализ текста на естественном языке для аудита радиологических исследований. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2018;99(5):253–258. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-5-253-258>.
32. Morozov S.P., Vladimirovskiy A.V., Gombolevskiy V.A., Kuzmina E.S., Ledikhova N.V. Artificial intelligence: natural language processing for peer review in radiology. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2018;99(5):253–258. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-5-253-258>.
33. Гусев А.В., Гаврилов Д.В., Корсаков И.Н., Серова Л.М., Новицкий Р.Э., Кузнецова Т.Ю. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач и информационные технологии.* 2019;(3):41–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41132707&>.
34. Gusev A.V., Gavrillov D.V., Korsakov I.N., Serova L.M., Novitsky R.E., Kuznetsova T.Yu. Prospects for the use of machine learning methods for predicting cardiovascular disease. *Medical Doctor and Information Technology.* 2019;(3):41–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41132707&>.
35. Assaf D., Gutman Y., Neuman Y., Segal G., Amit S., Gefen-Halevi S. et al. Utilization of machine-learning models to accurately predict the risk for critical COVID-19. *Intern Emerg Med.* 2020;15(8):1435–1443. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02475-0>.
36. Islam M.M., Poly T.N., Alsinglawi B., Lin M.C., Hsu M.-H., Li Y.-C.J. A State-of-the-Art Survey on Artificial Intelligence to Fight COVID-19. *J Clin Med.* 2021;10(9):1961. <https://doi.org/10.3390/jcm10091961>.
37. Zhu J., Shen B., Abbasi A., Hoshmand-Kochi M., Li H., Duong T.Q. Deep transfer learning artificial intelligence accurately stages COVID-19 lung disease severity on portable chest radiographs. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236621>.
38. Shan F., Gao Y., Wang J., Shi W., Shi N., Han M. et al. Abnormal lung quantification in chest CT images of COVID-19 patients with deep learning and its application to severity prediction. *Med Phys.* 2021;48(4):1633–1645. <https://doi.org/10.1002/mp.14609>.
39. Ko H., Chung H., Kang W.S., Kim K.W., Shin Y., Kang S.J. et al. COVID-19 pneumonia diagnosis using a simple 2D deep learning framework with a single chest CT image: Model development and validation. *J Med Internet Res.* 2020;22(6):e19569. <https://doi.org/10.2196/19569>.
40. Yao H., Zhang N., Zhang R., Duan M., Xie T., Pan J. et al. Severity detection for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients using a machine learning model based on the blood and urine tests. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:683. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00683>.
41. Brinati D., Campagner A., Ferrari D., Locatelli M., Banfi G., Cabitza F. Detection of COVID-19 infection from routine blood exams with machine learning: A feasibility study. *J Med Syst.* 2020;44(8):135. <https://doi.org/10.1007/s10916-020-01597-4>.
42. Liang W., Yao J., Chen A., Lv Q., Zanin M., Liu J. et al. Early triage of critically ill COVID-19 patients using deep learning. *Nat Commun.* 2020;11(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17280-8>.
43. An C., Lim H., Kim D.-W., Chang J.H., Choi Y.J., Kim S.W. Machine learning prediction for mortality of patients diagnosed with COVID-19: A nationwide Korean cohort study. *Sci Rep.* 2020;10(1):18716. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75767-2>.
44. Li Y., Horowitz M.A., Liu J., Chew A., Lan H., Liu Q. et al. Individual-level fatality prediction of COVID-19 patients using AI methods. *Front Public Health.* 2020;8:587937. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.587937>.
45. Vaid A., Somani S., Russak A.J., De Freitas J.K., Chaudhry F.F., Paranjpe I. et al. Machine learning to predict mortality and critical events in a cohort of patients with COVID-19 in New York City: Model development and validation. *J Med Internet Res.* 2020;22(11):e24018. <https://doi.org/10.2196/24018>.
46. Mohammad-Rahimi H., Nadimi M., Ghalyanchi-Langeroudi A., Taheri M., Ghafouri-Fard S. Application of Machine Learning in Diagnosis of COVID-19 Through X-Ray and CT Images: A Scoping Review. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:638011. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.638011>.
47. Chen J., Wu L., Zhang J., Zhang L., Gong D., Zhao Yu. et al. Deep learning-based model for detecting 2019 novel coronavirus pneumonia on high-resolution computed tomography. *Sci Rep.* 2020;10(1):19196. <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20021568>.
48. Fu M., Yi S.-L., Zeng Y., Ye F., Li Y., Dong X. et al. Deep learning-based recognizing COVID-19 and other common infectious diseases of the lung by chest CT scan images. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046045>.
49. Bullock J., Luccioni A., Pham K.H., Lam C.S.N., Luengo-Oroz M. Mapping the Landscape of Artificial Intelligence Applications against COVID-19. *Journal of Artificial Intelligence Research.* 2020;69:807–845. <https://doi.org/10.1613/jair.1.12162>.
50. Ying S., Zheng S., Li L., Zhang X., Zhang X., Huang Z. et al. Deep learning enables accurate diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) with CT images. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2021;14(8):2775–2780. <https://doi.org/10.1109/TCBB.2021.3065361>.
51. Shakouri S., Bakhshali M.A., Layegh P., Kiani B., Masoumi F., Nakhaei S.A., Mostafavi S.M. COVID-19-CT-dataset: an open-access chest CT image repository of 1000+ patients with confirmed COVID-19 diagnosis. *BMC Res Notes.* 2021;14(1):178. <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05592-x>.
52. Wang X., Deng X., Fu Q., Zhou Q., Feng J., Ma H. et al. A Weakly-Supervised Framework for COVID-19 Classification and Lesion Localization From Chest CT. *IEEE Trans Med Imaging.* 2020;39(8):2615–2625. <https://doi.org/10.1109/TMI.2020.2995965>.
53. Zhou M., Yang D., Chen Y., Xu Y., Xu J.-F., Jie Z. et al. Deep learning for differentiating novel coronavirus pneumonia and influenza pneumonia. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):111. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5328>.
54. Bukhari S.U.K., Bukhari S.S.K., Syed A., Shah S.S.H. The diagnostic evaluation of convolutional neural network (CNN) for the assessment of chest X-ray of patients infected with COVID-19. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044610>.
55. Khadidos A., Khadidos A.O., Kannan S., Natarajan Y., Mohanty S.N., Tsaramirsis G. Analysis of COVID-19 Infections on a CT Image Using DeepSense Model. *Front Public Health.* 2020;8:599550. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.599550>.
56. Narin A., Kaya C., Pamuk Z. Automatic detection of coronavirus disease (COVID-19) using X-ray images and deep convolutional neural networks. *Pattern Anal Appl.* 2021;24(3):1207–1220. <https://doi.org/10.1007/s10044-021-00984-y>.
57. Wang L., Lin Z.Q., Wong A. COVID-Net: a tailored deep convolutional neural network design for detection of COVID-19 cases from chest X-ray images. *Sci Rep.* 2020;10(1):19549. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76550-z>.
58. Makris A., Kontopoulos I., Tserpes K. COVID-19 detection from chest X-Ray images using Deep Learning and Convolutional Neural Networks. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20110817>.
59. Jin C., Chen W., Cao Y., Xu Z., Tan Z., Zhang X. et al. Development and evaluation of an artificial intelligence system for COVID-19 diagnosis. *Nat Commun.* 2020;11(1):5088. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18685-1>.
60. Feng C., Wang L., Chen X., Zhai Y., Zhu F., Chen H. et al. A novel artificial intelligence-assisted triage tool to aid in the diagnosis of suspected COVID-19 pneumonia cases in fever clinics. *Ann Transl Med.* 2021;9(3):201. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3073>.
61. Lopez-Rincon A., Tonda A., Mendoza-Maldonado L., Mulders D.G.J.C., Molenkamp R., Perez-Romero C.A. et al. Classification and specific primer design for accurate detection of SARS-CoV-2 using deep learning. *Sci Rep.* 2021;11(1):947. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80363-5>.

59. Wang Y, Hu M, Zhou Yu, Li Q, Yao N, Zhai G. et al. Unobtrusive and Automatic Classification of Multiple People's Abnormal Respiratory Patterns in Real Time Using Deep Neural Network and Depth Camera. *IEEE Internet of Things Journal*. 2020;7(9):8559–8571. <https://doi.org/10.1109/JIOT.2020.2991456>.
60. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1280–1286. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>.
61. Reza S, Amin O.B., Hashem M.M.A. TransResUNet: Improving U-Net Architecture for Robust Lungs Segmentation in Chest X-rays. *IEEE Region 10 Symposium (TENSYP)*. 2020;1592–1595. <https://doi.org/10.1109/TENSYP50017.2020.9230835>.
62. Wang S, Zha Y, Li W, Wu Q, Li X, Niu M. et al. A fully automatic deep learning system for COVID-19 diagnostic and prognostic analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2000775. <https://doi.org/10.1185/13993003.00775-2020>.
63. Fang C, Bai S, Chen Q, Zhou Y, Xia L, Qin L. et al. Deep learning for predicting COVID-19 malignant progression. *Med Image Anal*. 2021;72:102096. <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102096>.
64. DeCaprio D, Gartner J, McCall C.J., Burgess T, Kothari S, Sayed S. Building a COVID-19 vulnerability index. *J Med Artif Intell*. 2020;3:15. <https://doi.org/10.21037/jimai-20-47>.
65. Gong J., Ou J., Qiu X., Jie Y., Chen Y., Yuan L. et al. A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):833–840. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa443>.
66. Pourhomayoun M, Shakibi M. Predicting mortality risk in patients with COVID-19 using machine learning to help medical decision-making. *Smart Health (Amst)*. 2021;20:100178. <https://doi.org/10.1016/j.smhl.2020.100178>.
67. Cheng F.-Y., Joshi H., Tandon P, Freeman R., Reich D.L., Mazumdar M. et al. Using Machine Learning to Predict ICU Transfer in Hospitalized COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2020;9(6):1668. <https://doi.org/10.3390/jcm9061668>.
68. Schiaffino S., Codari M., Cozzi A., Albano D., Ali M., Arioli R. et al. Machine Learning to Predict In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients Using Computed Tomography-Derived Pulmonary and Vascular Features. *J Pers Med*. 2021;11(6):501. <https://doi.org/10.3390/jpm11060501>.
69. Yue H, Yu Q, Liu C., Huang Y., Jiang Z., Shao C. et al. Machine learning-based CT radiomics method for predicting hospital stay in patients with pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection: a multicenter study. *Ann Transl Med*. 2020;8(14):859. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3026>.
70. Chung H., Ko H., Kang W.S., Kim K.W., Lee H., Park C. et al. Prediction and Feature Importance Analysis for Severity of COVID-19 in South Korea Using Artificial Intelligence: Model Development and Validation. *J Med Internet Res*. 2021;23(4):e27060. <https://doi.org/10.2196/27060>.
71. Jiang X., Coffee M., Bari A., Wang J., Jiang X., Huang J. et al. Towards an artificial intelligence framework for data-driven prediction of coronavirus clinical severity. *Computers, Materials and Continua*. 2020;63(1):537–551. <https://doi.org/10.32604/cmc.2020.010691>.
72. Menni C., Valdes A.M., Freidin M.B., Sudre C.H., Nguyen L.H., Drew D.A. et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1037–1040. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>.
73. Brinati D., Campagner A., Ferrari D., Locatelli M., Banfi G., Cabitza F. Detection of COVID-19 Infection from Routine Blood Exams with Machine Learning: A Feasibility Study. *J Med Syst*. 2020;44(8):135. <https://doi.org/10.1007/s10916-020-01597-4>.
74. Gao Y, Li T, Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791–796. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>.
75. Al-Najjar H., Al-Rousan N. A classifier prediction model to predict the status of Coronavirus CoVID-19 patients in South Korea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(6):3400–3403. https://doi.org/10.26355/eur-rev_202003_20709.
76. Das A.K., Mishra S., Gopalan S.S. Predicting CoVID-19 community mortality risk using machine learning and development of an online prognostic tool. *Peer J*. 2020;8:e10083. <https://doi.org/10.7717/peerj.10083>.
77. Yan L., Zhang H.-T., Goncalves J., Xiao Y., Wang M., Guo Y. et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell*. 2020;2:283–288. <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7>.
78. Wynants L., Calster B.V., Collins G.S., Riley R.D., Heinze G., Schuit E. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMI*. 2020;369:m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>.
79. Цветков В.В., Токин И.И., Лиознов Д.А., Венев Е.В., Куликов А.Н. Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19. *Медицинский совет*. 2020;(17):82–90. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-82-90>.
Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Lioznov D.A., Venev E.V., Kulikov A.N. Predicting the duration of inpatient treatment for COVID-19 patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):82–90 (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-82-90>.
80. Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L., Nohadani O., Orfanoudaki A., Stellato B. et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243262>.
81. Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>.
82. Colombi D., Bodini F.C., Petrini M., Maffi G., Morelli N., Milanese G. et al. Well-aerated lung on admitting chest CT to predict adverse outcome in COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2020;296(2):E86–E96. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201433>.
83. Gong J., Ou J., Qiu X., Jie Y., Chen Y., Yuan L. et al. A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):833–840. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa443>.
84. Estiri H., Strasser Z.H., Klann J.G., Naseri P., Waghholikar K.B., Murphy S.N. Predicting COVID-19 mortality with electronic medical records. *NPJ Digit Med*. 2021;4(1):15. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00383-x>.
85. Estiri H., Strasser Z.H., Klann J.G., McCoy T.H. Jr., Waghholikar K.B., Vasey S. et al. Transitive Sequencing Medical Records for Mining Predictive and Interpretable Temporal Representations. *Patterns (N Y)*. 2020;1(4):100051. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2020.100051>.
86. Ji D., Zhang D., Xu J., Chen Z., Yang T., Zhao P. et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1393–1399. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>.
87. Bender B.S., Croghan T., Zhang L., Small P.A. Jr. Transgenic mice lacking class I major histocompatibility complex-restricted T cells have delayed viral clearance and increased mortality after influenza virus challenge. *J Exp Med*. 1992;175(4):1143–1145. <https://doi.org/10.1084/jem.175.4.1143>.
88. Das D., Le Floch H., Houhou N., Epelboin L., Hausfater P., Khalil A. et al. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(6):608.e1–608.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.014>.
89. Nüssing S., Sant S., Koutsakos M., Subbarao K., Nguyen T.H.O., Kedzierska K. Innate and adaptive T-cells in influenza disease. *Front Med*. 2018;12(1):34–47. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0606-8>.
90. Gao H.-N., Lu H.-Z., Cao B., Du B., Shang H., Gan J.-H. et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2277–2285. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305584>.
91. Li H., Cao B. Pandemic and Avian Influenza A Viruses in Humans: Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment Strategy. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):59–70. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.005>.
92. Li W., Moltedo B., Moran T.M. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary Streptococcus pneumoniae infection by negative regulation of $\gamma\delta$ T cells. *J Virol*. 2012;86(22):12304–12312. <https://doi.org/10.1128/JVI.01269-12>.
93. Guo L., Wei D., Zhang X., Wu Y., Li Q., Zhou M., Qu J. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients with Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol*. 2019;10:2752. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02752>.
94. Jennings L.C., Anderson T.P., Beynon K.A., Chua A., Laing R.T.R., Werno A.M. et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63(1):42–48. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.075077>.
95. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F. et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(7):1059–1063. <https://doi.org/10.1002/art.41285>.
96. La Rosee P., Horne A., Hines M., Greenwood T.B., Machowicz R., Bertliner N. et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465–2477. <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>.
97. Fardet L., Galicier L., Lambotte O., Marzac C., Aumont C., Chahwan D. et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>.
98. Алексеева Е.И., Тенаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоз (синдром «цитокинового шторма»). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):51–66. <https://doi.org/10.15690/vramn1410>.
Aleksееva E.I., Tenaev R.F., Shilkrot I.Y., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G., Kriulin I.A. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome). *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2021;76(1):51–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1410>.

Информация об авторах:

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного 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, лит. А; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; demko64@mail.ru

Корчагин Егор Евгеньевич, главный врач, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3, лит. А; <https://orcid.org/0000-0002-4639-6691>; eekor@medgorod.ru

Черкашин Олег Андреевич, начальник отдела автоматизированных систем управления, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3, лит. А; <https://orcid.org/0000-0003-2318-030X>; oacherkashin@gmail.com

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

Аникин Дмитрий Александрович, ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-терапевт, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3, лит. А; <https://orcid.org/0000-0002-1598-436X>; anikin27111994@mail.ru

Аникина Диана Андреевна, врач-ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7418-897X>; dia.meshalkina@mail.ru

Information about the authors:

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

Egor E. Korchagin, Chief Physician, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3, letter A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4639-6691>; eekor@medgorod.ru

Oleg A. Cherkashin, Head of Automated Control Systems Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3, letter A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2318-030X>; oacherkashin@gmail.com

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

Dmitry A. Anikin, Assistant of Department of Hospital Therapy and Immunology and Postgraduate Physician Training Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Therapist, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3, letter A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1598-436X>; anikin27111994@mail.ru

Diana A. Anikina, Clinical Intern, Department of Hospital Therapy and Immunology and Postgraduate Physician Training Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7418-897X>; dia.meshalkina@mail.ru

Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Е.В. Крюков¹, В.В. Салухов^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Б.Н. Котив¹, Д.В. Овчинников¹, Ю.В. Андрейчук², Д.Г. Денисов², А.Б. Богомолов¹, М.А. Харитонов¹, Ю.В. Рудаков¹, П.С. Садовников², А.А. Чугунов¹

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

² Научно-производственная фирма «Хеликс»; 194044, Россия, Санкт-Петербург, Б. Сампсониевский проспект, д. 20

Резюме

Введение. Заболеваемость и летальность COVID-19 актуализируют выявление групп с наибольшим риском первичного и повторного инфицирования, лиц, нуждающихся в первоочередной вакцинации либо ревакцинации.

Цель – изучить факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 у реконвалесцентов после перенесенного COVID-19 в течение полугода.

Материалы и методы. Исследование Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и лабораторной службы «Хеликс» проводилось с 01.06.2020 по 01.08.2021 на базе Военно-медицинской академии и центров «Хеликс». В исследование включен 1421 чел. обоих полов в возрасте от 18 до 70 лет: 1205 с бессимптомной и легкой формой заболевания (амбулаторная группа), 216 со среднетяжелой или тяжелой формой (стационарная группа). Амбулаторной группе выполнялось количественное определение IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 методом иммунохемилюминесцентного анализа на 30, 45, 60, 90, 180-е сутки от установления диагноза. Диагноз верифицировался положительным результатом ОТ-ПЦР. Стационарной группе производилось идентичное исследование на 1, 14, 45, 60, 90 и 180-е сутки от момента поступления в стационар. Диагноз верифицировался аналогично.

Результаты. У реконвалесцентов формируется постинфекционный иммунитет с 30-х суток. Пожилой возраст ассоциировался с более выраженной продукцией IgG к S-белку SARS-CoV-2, преимущественно это отмечено у пожилых женщин. Среднетяжелое и тяжелое течение характеризуется более высокими концентрациями IgG к S-белку SARS-CoV-2. Высокий уровень IgG к S-белку SARS-CoV-2 сохраняется на протяжении до 90 суток с последующим снижением к 180-м суткам. Масса тела, дни оксигенотерапии, гипертермии, объем поражения легочной ткани и уровень С-реактивного белка коррелируют с концентрацией IgG к S-белку SARS-CoV-2. Применение глюкокортикоидов (ГКС) характеризуется наличием более высокой концентрации IgG к S-белку SARS-CoV-2 до 6 мес. Имеется дозозависимый эффект применения ГКС.

Выводы. Формирование и сохранение уровня нейтрализующих антител на протяжении 6 мес. зависят от тяжести заболевания, пола и возраста пациентов, факта применения ГКС. Это необходимо учитывать при проведении лечебных и профилактических мероприятий, планировании вакцинации.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, IgG, S-белок, иммунитет, антитела, COVID-19

Для цитирования: Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Андрейчук Ю.В., Денисов Д.Г., Богомолов А.Б., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Садовников П.С., Чугунов А.А. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет*. 2022;16(4):51–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Factors affecting the content of IgG-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of convalescents after new coronaviral infection (COVID-19)

Evgeniy V. Kryukov¹, Vladimir V. Salukhov^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Bogdan N. Kotiv¹, Dmitriy V. Ovchinnikov¹, Yuri V. Andreychuk², Dmitriy G. Denisov², Alexey B. Bogomolov¹, Mikhail A. Kharitonov¹, Yuri V. Rudakov¹, Pavel S. Sadovnikov², Alexandr A. Chugunov¹

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

² Helix Research and Production Company; 20, B. Sampsonievsky Ave., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. Morbidity and mortality of COVID-19 actualizes the identification of groups with the greatest risk of primary and re-infection, persons in need of priority vaccination or revaccination.

Objective. To study the factors affecting the content of IgG antibodies to the S-protein SARS-CoV-2 in convalescents after suffering COVID-19 for 6 months.

Materials and methods. The study of the Military Medical Academy and the Helix Laboratory Service was carried out from 06/01/2020 to 08/01/2021 on the basis of the Military Medical Academy and the Helix centers. The study included 1421 people – both sexes from 18 to 70 years old. 1205 with asymptomatic and mild disease (outpatient group). 216 with moderate or severe form (inpatient group). The outpatient group underwent a quantitative determination of IgG to the spike (S) protein SARS-CoV-2 by immunochemiluminescence analysis at 30, 45, 60, 90, 180 days from diagnosis. The diagnosis was verified by a positive RT-PCR result.

The inpatient group underwent an identical study on the 1st, 14th, 45th, 60th, 90th and 180th days from the moment of admission to the hospital. The diagnosis was verified in the same way.

Results. In convalescents, post-infectious immunity is formed from 30 days. Older age was associated with a more pronounced production of IgG to the S-protein SARS-CoV-2, mainly in older women. Moderate and severe course is characterized by higher concentrations of IgG to the SARS-CoV-2 S protein. A high level of IgG to the S-protein SARS-CoV-2 persists for up to 90 days, with a subsequent decrease by 180 days. Body weight, days of oxygen therapy, hyperthermia, the volume of lung tissue lesions and the level of C-reactive protein correlate with the concentration of IgG to the S-protein SARS-CoV-2. The use of glucocorticoids (GCS) is characterized by the presence of a higher concentration of IgG to the S-protein SARS-CoV-2 up to 6 months. There is a dose-dependent effect of using GCS.

Conclusion. The formation and maintenance of the level of neutralizing antibodies for 6 months depends on the severity of the disease, the gender and age of the patients, and the fact of using GCS. This must be taken into account when carrying out therapeutic and preventive measures, planning vaccination.

Keywords: SARS-CoV-2, IgG, S-protein, immunity, antibodies, COVID-19

For citation: Kryukov E.V., Salukhov V.V., Kotiv B.N., Ovchinnikov D.V., Andreychuk Yu.V., Denisov D.G., Bogomolov A.B., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Sadovnikov P.S., Chugunov A.A. Factors affecting the content of IgG-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of convalescents after new coronavirus infection (COVID-19). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):51–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Недавняя вспышка заболевания, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), представляет собой чрезвычайную глобальную ситуацию в области здравоохранения, поскольку в настоящее время инфицировано более 277 млн чел., из которых умерло более 5 млн [1]. В настоящее время эффективных противовирусных препаратов, надежно подавляющих репликацию SARS-CoV-2 в любые сроки обращения за медицинской помощью инфицированных пациентов, нет. Поэтому изучение вопросов иммуннопатогенетических механизмов защиты от новой коронавирусной инфекции (novel coronavirus disease – COVID-19) имеет первостепенное значение.

Известно, что после инфицирования организма любым патогеном первым начинает действовать врожденный (наследственный) иммунитет. В случае SARS-CoV-2 и других вирусов врожденный иммунитет представлен системой интерферонов и другими цитокинами, которые могут убивать клетки, содержащие вирус. Приобретенный (адаптивный) иммунитет формируется после встречи с вирусом, в связи с чем для его формирования нужно время, но зато он действует непосредственно на возбудителя и нейтрализует его. Адаптивный иммунитет создает «память» о вирусе и немедленно реагирует при повторной встрече с ним. Активный адаптивный иммунитет возникает после перенесенного заболевания или после введения вакцины (постинфекционный или поствакцинальный). Т-лимфоциты формируют клеточный иммунный ответ (Т-клеточный иммунитет), а В-лимфоциты – гуморальный иммунный ответ, синтезируя специфические антитела (В-клеточный иммунитет). Относительно SARS-CoV-2 это иммуноглобулины (Ig) классов А, М, G.

Время начала синтеза данных антител индивидуально и колеблется от 7 до 14 дней. Оценка активного В-клеточного (гуморального) иммунитета проводится по наличию или отсутствию антител класса IgG к коронавирусной инфекции [1, 2].

Вирус SARS-CoV-2 – это β-коронавирус, который имеет четыре структурных белка: нуклеокапсидный (N), мембранный (M), оболочечный (E) и поверхностный гликопротеин-шиповидный (S-Spike), который состоит из S1- и S2-субъединиц [3, 4]. S1-субъединица через рецептор-связывающий домен (Receptor-binding domain – RBD) связывается с человеческим рецептором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ-2) для прикрепления, а S2-субъединица индуцирует слияние с поверхностной мембраной клетки-мишени [5]. Известно, что S-белок способствует проникновению вируса в клетку и является основной мишенью для распознавания и нейтрализации антителами, а N-белок определяет патогенность и вирулентность вируса. Предполагается, что антитела против белка S нейтрализуют вирус, блокируя связывание АПФ-2 с RBD. Белок M участвует в почковании вируса от мембраны клетки-хозяина, а белок E играет роль во внутриклеточном перемещении и сборке белков [6]. Все четыре белка SARS-CoV-2 являются сильными иммуногенами, однако в диагностике используются только N- и S-белки с наибольшей специфичностью S1-субъединицы [7].

Таким образом, нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 препятствуют взаимодействию вируса с АПФ-2 и предотвращают проникновение вирусных частиц в клетку-мишень [8]. Поэтому образующиеся в результате гуморального иммунного ответа антитела к поверхностному S-белку SARS-CoV-2 являются нейтрализующими и определяют основной механизм противовирусной защиты [9]. Причем у лиц с более тяжелым

течением COVID-19 наблюдается более сильная нейтрализующая активность антител [10], хотя в других исследованиях такой связи не отмечено [11]. Гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 возникает в фазе выздоровления, однако его продолжительность точно не установлена [12]. Генерация антител IgG против S-белка SARS-CoV-2 достигает максимального пика через 21–49 дней после появления симптомов заболевания с тенденцией к постепенному снижению в последующем. IgG-антитела имеют период полураспада (длительность жизни) около 21 дня, следовательно, наблюдаемые устойчивые уровни IgG-антител в крови более этого срока, вероятно, поддерживаются их выработкой долгоживущими плазматическими клетками в костном мозге [13]. Ранние сообщения предполагали, что за счет действия короткоживущих плазмобластов антитела IgG к SARS-CoV-2 в крови сохраняются недолго – около 3 мес. [14], поэтому существует возможность повторного заражения по истечении этого срока. Таким образом, после инфекции или иммунизации начальный пик и раннее снижение уровня антител являются обычными, поскольку большинство короткоживущих плазмобластов, секретирующих антитела, ответственные за ранний пик антител, погибает к 3-му месяцу. Долгоживущие плазматические клетки обеспечивают продукцию антител в течение 6 мес. и более [15]. В результате адекватная реакция клеток иммунной памяти (Т- и В-клеток) обеспечивает защиту от повторного заражения и имеет решающее значение для эффективной защиты. Последние данные показывают, что IgG к S-белку SARS-CoV-2 могут сохраняться на протяжении до 270 дней [16] в зависимости от тяжести инфекции [17]. Максимальная продолжительность действия защитных нейтрализующих антител пока неизвестна [15].

Результаты нескольких исследований демонстрируют, что адекватный гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 связан с тяжестью инфекции, коморбидностью, полом и возрастом пациентов, характером проводимой терапии [15, 18–20]. Нейтрализующие антитела, несомненно, являются одним из основных коррелятов защиты [21], но уровни, связанные с защитой от повторного инфицирования, точно не определены и остаются дискуссионными. Недавние исследования предполагают, что 50%-я защита от COVID-19 обеспечивается уровнем нейтрализующих антител, который составляет примерно 1/5 от среднего значения уровней у реконвалесцентов [22].

Глюкокортикоиды (ГКС) – единственные иммуномодулирующие средства, которые показали снижение смертности во многих исследованиях и, соответственно, были рекомендованы для лечения COVID-19 в показанных случаях¹ [23–25]. Помимо преимуществ, связанных с их мощными противовоспалительными свойствами, еще предстоит охарактеризовать их возможные негативные последствия иммуносупрессивного действия на течение инфекции SARS-CoV-2. В частности, информация об их

влиянии на гуморальный иммунный ответ против большинства вирусов ограничена. Короткие курсы ГКС были связаны со снижением сывороточных концентраций IgG и IgA [26]. Краткосрочное и долгосрочное снижение выработки антител может отрицательно сказаться на клиренсе вируса и защите от повторного заражения. Кроме того, данные о влиянии ГКС на клиренс SARS-CoV-2 и содержание нейтрализующих антител остаются ограниченными и противоречивыми [27, 28].

Таким образом, оценка гуморального иммунитета после перенесенного COVID-19 посредством определения уровня вируснейтрализующих антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 является важной и актуальной задачей. Понимание особенностей формирования постинфекционного гуморального иммунитета будет служить ориентиром для принятия решения о вакцинации и ревакцинации и разработки современных методов лечения (моноклональные антитела и другие препараты для лечения и профилактики COVID-19).

Понимание динамики образования антител при различной степени тяжести течения COVID-19 и изучение факторов, влияющих на поддержание значимого уровня защитных антител, у лиц, перенесших COVID-19 различной степени тяжести, будут способствовать оптимизации профилактических и лечебных мероприятий.

Настоящее исследование, посвященное изучению особенностей формирования и поддержания уровня вирусспецифических защитных антител в крови у лиц, перенесших COVID-19, в зависимости от пола, возраста, степени тяжести и объема проводимой терапии, является одним из первых в России.

Цель – изучить факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в течение 6 мес.

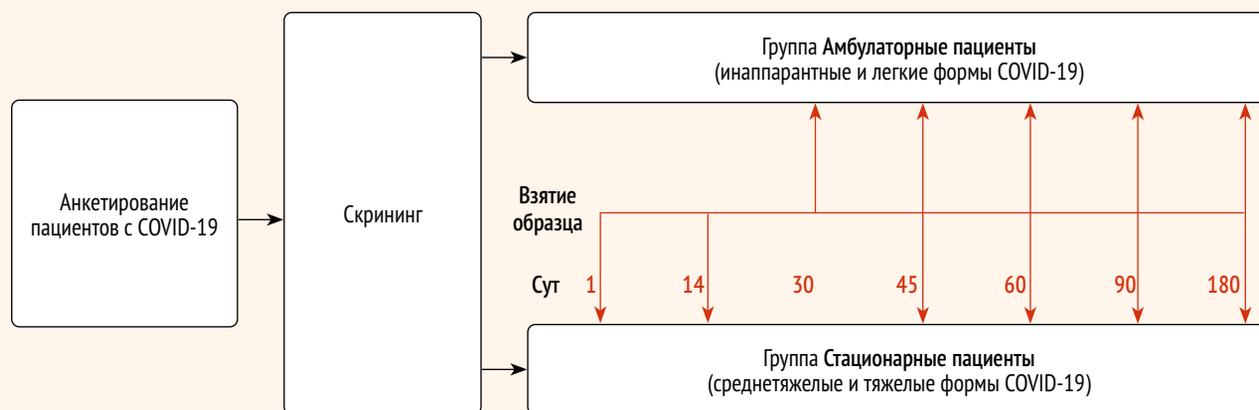
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 01.06.2020 по 01.08.2021 г. В него включались пациенты, находившиеся на стационарном лечении в клиниках Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА): в первой клинике (терапии усовершенствования врачей), в клиниках госпитальной терапии, военно-морской терапии и инфекционных болезней. Амбулаторные пациенты с бессимптомной и легкой формами заболевания включались в исследование лабораторной службой «Хеликс» согласно плану совместной работы.

В результате выборка соответствовала возрастным критериям включения. Всем включенным в исследование пациентам амбулаторной группы производилось определение количественного содержания нейтрализующих антител класса IgG к спайковому (S) белку возбудителя SARS-CoV-2, выявляемых методом иммунохемилюминесцентного анализа (Liaison XL, DiaSorin S.p.A., Италия) в венозной крови (далее – анти-S-SARS-CoV-2-IgG) на 30, 45, 60, 90, 180-е сутки от момента установления диагноза посредством положительной полимеразной цепной реак-

¹ WHO. Corticosteroids for COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>; EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования
● **Figure 1.** Study design



ции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 в биологическом материале.

Пациентам стационарной группы производилось идентичное исследование на 1, 14, 45, 60, 90 и 180-е сутки от момента поступления в стационар по результатам положительной ОТ-ПЦР на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 в биологическом материале. При этом исследование уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG в стационарной группе в 1-й точке проводилось для дифференцировки и отсеивания пациентов, ранее переболевших COVID-19 и уже имевших сформированный иммунитет против SARS-CoV-2.

Полученные результаты выражались в принятых для обозначения условных единицах для данного анализатора и тест-системы – ОЕ/мл (относительная единица на миллилитр). Мерой количественной величины, определяющей интенсивность гуморального ответа на S-белок, являлись значения IgG к S1/S2 в соответствующих референсных пределах для данной аппаратуры: 0,0–12,0 ОЕ/мл – отрицательный (отсутствие антител и, как следствие, гуморального иммунитета), 12,0–15,0 ОЕ/мл – сомнительный, свыше 15 ОЕ/мл – положительный. Перерасчет в международные единицы BAU (Binding Antibodies Unit) производился согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по формуле: полученный результат в ОЕ/мл × 2,6 = ... BAU/мл.

Пациентам стационарной группы проводилось стандартное обследование в объеме требований временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» согласно версии, актуальной на то время [29–31].

Дизайн исследования отображен на рис. 1.

Включенные в исследование пациенты в зависимости от тяжести течения заболевания были стратифицированы на две группы: амбулаторную (бессимптомные и легкой степени тяжести) и стационарную (средней и тяжелой степени). По возрасту пациентов разделяли согласно классификации ВОЗ на следующие подгруппы: 18–44 года – молодые люди, 45–59 лет – люди среднего возраста; 60–70 лет – люди пожилого возраста². Всего

в исследовании участвовал 1421 чел. – мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $38,2 \pm 1,38$ лет), из них 216 пациентов получали стационарное лечение по поводу среднетяжелой или тяжелой формы заболевания (стационарная группа) и 1205 пациентов получали амбулаторное лечение (амбулаторная группа) по поводу бессимптомной и легкой формы заболевания. Все пациенты заполняли оригинальные анкеты, одобренные локальным этическим комитетом. Пациенты, изъявившие желание принять участие в исследовании, включались на основании критериев соответствия.

Критерии включения в исследование амбулаторных пациентов:

- ранее не болевшие COVID-19 и невакцинированные от SARS-CoV-2 мужчины и женщины, переносящие в настоящее время COVID-19, подтвержденный положительным результатом ОТ-ПЦР-теста;
- дата выполнения иммунохемилюминесцентного анализа на вируснейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 – более 10 дней от момента клинического выздоровления у симптомных участников исследования и подачи заявки на участие с получением результата в лабораторной службе «Хеликс» или более 14 суток после выявления РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР у бессимптомных пациентов;
- возраст участников исследования – в пределах от 18 до 70 лет включительно;
- отсутствие беременности и периода лактации;
- отсутствие аутоиммунных (ревматологических), онкологических заболеваний в анамнезе;
- желание участвовать в исследовании, которое подтверждалось подписанным согласием.

Критерии включения в исследование стационарных пациентов:

- ранее не болевшие COVID-19 и невакцинированные от SARS-CoV-2 мужчины и женщины, переносящие в настоящее время COVID-19, подтвержденный положительным результатом ОТ-ПЦР-теста;
- стационарное лечение в условиях клиник (ВМедА);
- возраст участников исследования в пределах от 18 до 70 лет включительно;

² World Health Organization. *World report on ageing and health*. 2015. 260 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf.

- отсутствие беременности и периода лактации;
- отсутствие аутоиммунных (ревматологических), онкологических заболеваний в анамнезе;
- желание участвовать в исследовании, которое подтверждалось подписанным информированным согласием.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft, Inc., США), IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, США). В работе применены современные преимущественно непараметрические методы статистического анализа (описательная статистика, сравнительный анализ данных, ранговый дисперсионный анализ, регрессионный и корреляционный анализ).

Во всех случаях статистически значимыми считали различия, связи и зависимости при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,10$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Окончательные результаты исследования включают в себя анализ данных, полученных при обследовании 1205 пациентов мужского ($n = 460$) и женского ($n = 745$) пола в амбулаторной группе в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст 38 лет). Стационарная группа включала

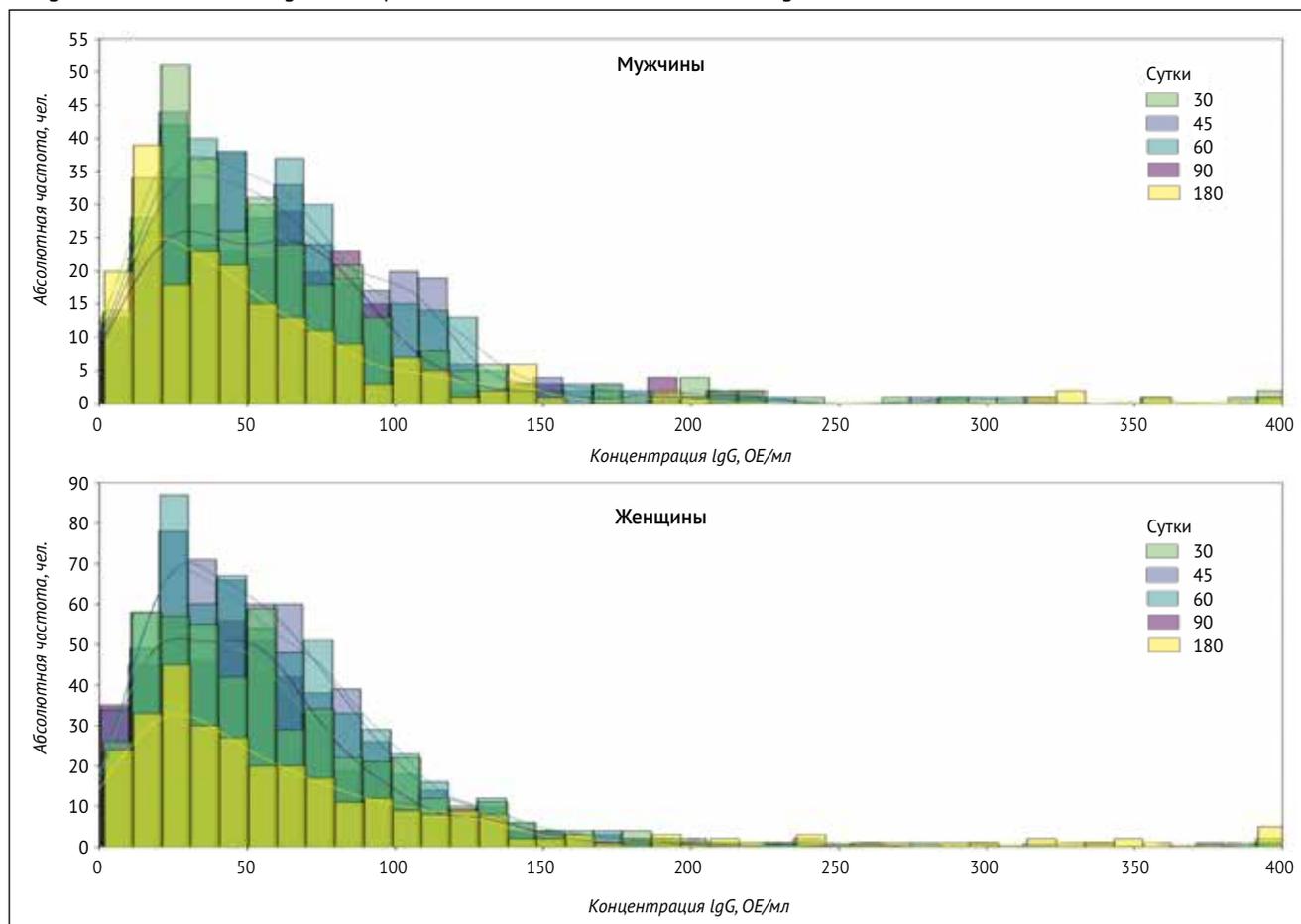
в себя 216 пациентов, мужчин ($n = 128$) и женщин ($n = 88$). Амбулаторная и стационарная группы были репрезентативны по полу и возрасту. Обе группы получали амбулаторное либо стационарное лечение в зависимости от тяжести течения заболевания. Общее количество пациентов позволяет использовать необходимые статистические методы.

Формирование уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG в группе амбулаторных пациентов

В группе амбулаторных пациентов отсутствие антител определялось на 30-е сутки у 0,9% молодых женщин и 0,8% мужчин той же возрастной категории. При анализе полученных данных выявлено, что вируснейтрализующие антитела вырабатывались у всех участников исследования к 45-м суткам от момента получения первого положительного результата ОТ-ПЦР. На рис. 2 представлены гистограммы распределения IgG к S-белку SARS-CoV-2 в исследовании.

Содержание вируснейтрализующих антител у пациентов варьировалось в широких пределах: от значения менее предела обнаружения до 400 ОЕ/мл. Распределение количественного признака – концентрации анти-S-SARS-CoV-2-IgG – у мужчин и женщин носило ненормальный характер, поэтому при статистическом анализе применялись непараметрические методы.

● **Рисунок 2.** Распределение показателя IgG в выборках мужчин и женщин на разных сроках заболевания COVID-19
 ● **Figure 2.** Distribution of IgG in samples of men and women at different stages of COVID-19 disease



Гендерные и возрастные различия по содержанию анти-S-SARS-CoV-2-IgG в амбулаторной группе

Данные по динамике уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у мужчин и женщин амбулаторной группы представлены в табл. 1.

Итоговый график, отражающий динамику уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG в зависимости от пола и возраста, показан на рис. 3.

Как видно на рис. 3, во всех точках исследования концентрация анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пожилых мужчин и женщин была выше, чем у лиц среднего возраста, а у тех, в свою очередь, выше, чем у молодых. Таким образом, установлена четкая тенденция зависимости силы постинфекционного гуморального ответа от возраста перенесших COVID-19.

У женщин всех возрастных групп наблюдается отчетливая тенденция к постепенному нарастанию в динамике уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG к 90-м суткам с резким подъемом к 180-м суткам (пиковая концентрация). Данный тренд по динамике уровня антител был наиболее выражен у женщин старше 60 лет.

В тесте Фридмана в группе женщин выявлены статистически значимые различия уровня антител на разных сроках, которые проявились сильнее, чем у мужчин: $\chi^2(4) = 22,76$; $P < 0,001$. Уровень нейтрализующих антител в динамике по срокам измерения показал, что у женщин наблюдался подъем уровня антител к 45-м суткам, который сохранялся далее до 60-х суток, а после увеличивал-

ся сначала незначительно, а затем весьма существенно и к 180-м суткам имел четкую тенденцию к нарастанию.

В группе мужчин по срокам измерения уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG во всех возрастных группах выявлена аналогичная тенденция. Однако на 60-е сутки наблюдались различия в виде разнонаправленной динамики у мужчин различных возрастных групп, у мужчин молодого и среднего возраста имелась тенденция к постепенному снижению уровня нейтрализующих антител за весь период исследования, тогда как у пожилых мужчин отмечался рост уровня антител начиная с 45-х суток к 90-м (пиковая концентрация антител) с последующим снижением примерно до исходного уровня к окончанию исследования ($p > 0,05$).

Проверка различий уровня антител на разных сроках в тесте Фридмана в группе мужчин всех возрастных групп выявила их статистически значимые различия: $\chi^2(4) = 11,91$; $P = 0,018$. Таким образом, у мужчин в целом наблюдалась нелинейная динамика изменения уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG: к 45-м суткам он увеличивался и оставался очень близким к этому значению спустя 60 суток, а далее снижался незначительно к 90-м суткам и очень существенно – к 180-м.

У молодых мужчин на 30-е и 45-е сутки после заболевания отмечалась значимо более высокая концентрация анти-S-SARS-CoV-2-IgG в сравнении с женщинами аналогичного возраста, а у лиц среднего возраста, наоборот, к 180-м суткам уровень антител был значимо выше

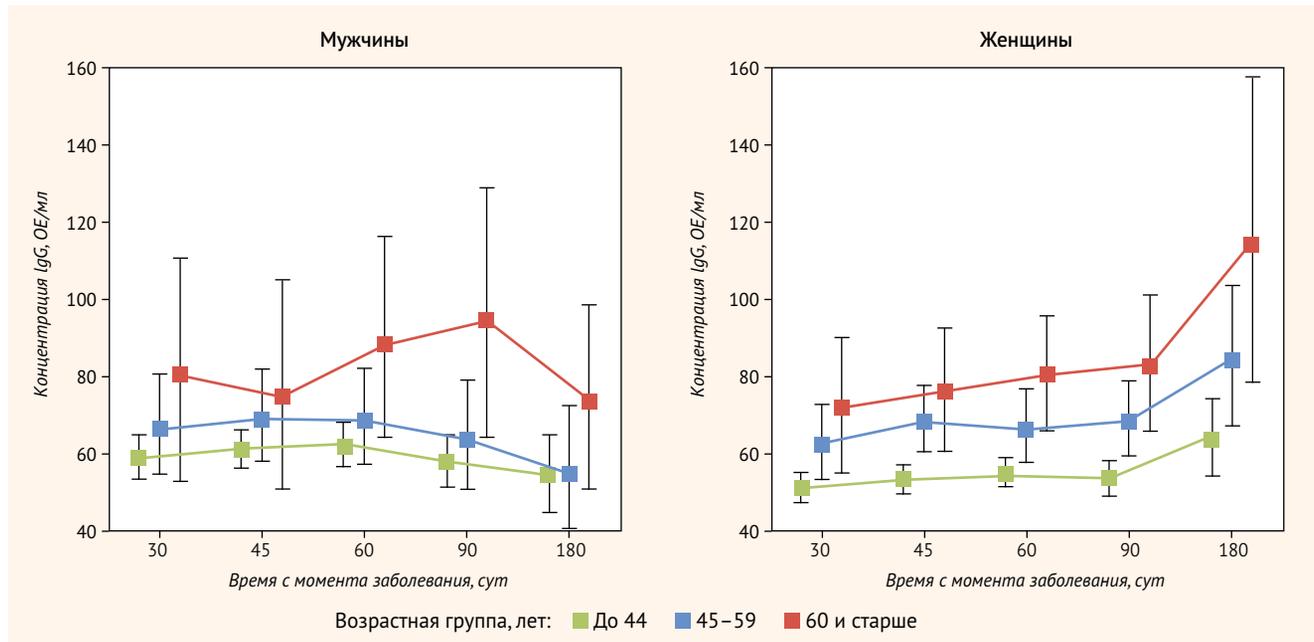
● **Таблица 1.** Динамика изменения сывороточного уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в амбулаторной группе (среднее [95% ДИ])

● **Table 1.** Dynamics of changes in the serum level of IgG to the S-protein SARS-CoV-2 (EU/ml) in the outpatient group (average [95% CI])

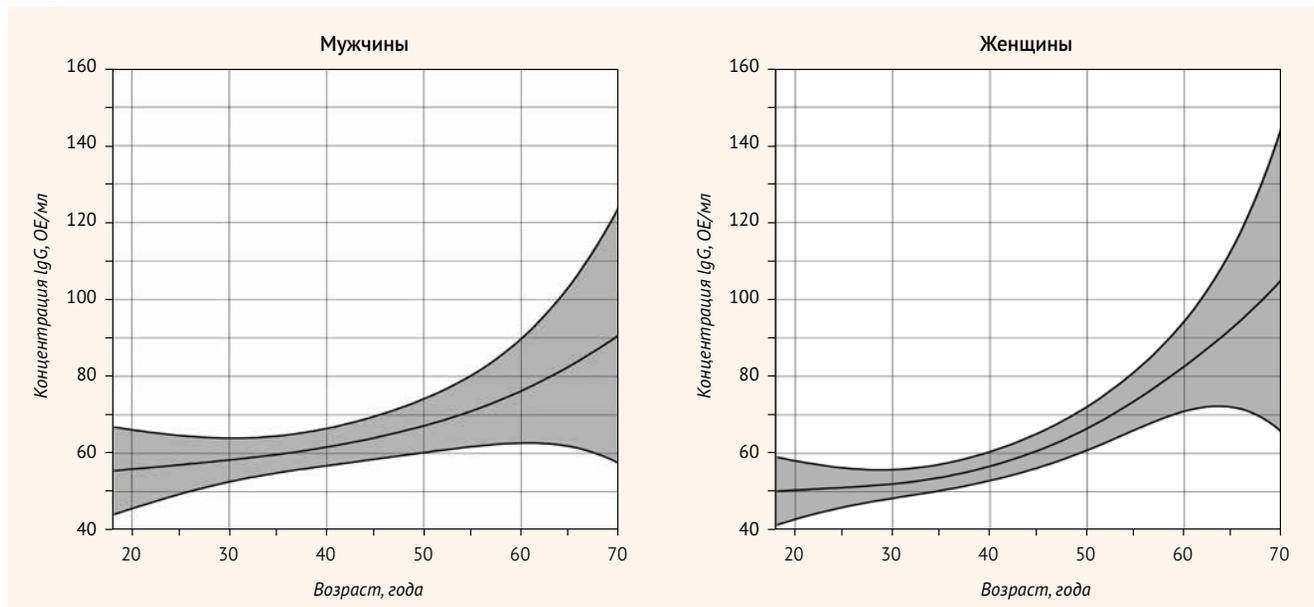
Возрастная группа, лет	Время с момента дебюта заболевания, сут				
	14–30	45	60	90	180
Мужчины					
До 45	58,9 [53,4; 64,6]* n = 194	60,9 [56,1; 65,9]* n = 242	62,2 [56,6; 68,3] n = 258	57,8 [51,2; 65,1] n = 225	54,2 [44,6; 65,1] n = 140
45–59	66,6 [54,3; 80,3] n = 61	68,9 [57,7; 81,5] n = 80	68,8 [57,1; 82,0] n = 84	63,6 [50,7; 79,0] n = 73	54,7* [40,2; 72,2] n = 51
60 и старше	80,3 [52,5; 110,5] n = 13	74,9 [50,9; 105,1] n = 12	88,4 [64,2; 116,0] n = 15	94,5 [63,7; 128,8] n = 17	73,9* [50,6; 98,4] n = 11
Все группы	61,7 [56,5; 67,0] n = 268	63,3 [58,8; 68,1] n = 334	64,8 [59,7; 70,3] n = 357	61,1 [55,1; 67,6] n = 315	55,4 [47,5; 64,1] n = 202
Женщины					
До 45	50,8 [47,0; 54,8] n = 336	53,1 [49,5; 56,9] n = 438	54,7 [51,1; 58,5] n = 424	53,4 [49,0; 58,0] n = 337	63,7 [54,2; 74,0] n = 201
45–59	62,6 [53,4; 73,0] n = 103	68,4 [60,5; 77,3] n = 136	66,5 [57,6; 76,9] n = 141	68,4 [59,2; 78,8] n = 121	84,3 [67,1; 103,4] n = 85
60 и старше	71,8 [54,8; 90,0] n = 20	76,1 [60,5; 92,8] n = 25	80,4 [65,6; 95,4] n = 28	82,9 [65,5; 101,1] n = 25	114,3 [78,6; 157,7] n = 21
Все группы	54,4 [50,7; 58,2] n = 459	57,6 [54,2; 61,1] n = 599	58,7 [55,2; 62,5] n = 593	58,7 [54,6; 62,9] n = 483	72,8 [64,3; 81,9] n = 307

* В сравнении с женщинами ($p < 0,05$).

- **Рисунок 3.** Динамика изменения уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в крови у пациентов амбулаторной группы, перенесших COVID-19, с учетом половых и возрастных особенностей
- **Figure 3.** Dynamics of changes in the level of IgG (OU/ml) in the blood of outpatient patients who have undergone COVID-19, taking into account gender and age characteristics



- **Рисунок 4.** Динамика концентрации анти-S-SARS-CoV-2-IgG у перенесших COVID-19 мужчин и женщин в легкой и бессимптомной форме. Обобщенная аддитивная модель для гамма-распределения с 95% ДИ
- **Figure 4.** Age-related dynamics of changes in IgG concentration in men and women with COVID-19. Generalized additive model for gamma distribution with 95% confidence limits



у женщин. В остальных случаях по возрасту и срокам измерения концентрация анти-S-SARS-CoV-2-IgG у мужчин в сравнении с женщинами значимо не отличалась, что указано в *табл. 1*.

В целом при бессимптомном и легком течении COVID-19 сила постинфекционного гуморального иммунного ответа зависит от пола, возраста и сроков измерения.

С увеличением возраста с 18 до 69 лет сила постинфекционного гуморального иммунного ответа увеличива-

ется вдвое как у мужчин, так и у женщин. Главное гендерное различие по динамике уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG заключается в том, что после 60 суток у мужчин вплоть до 180 суток уровень антител снижается, тогда как у женщин, наоборот, увеличивается. В ранние сроки реконвалесценции (до 45 дней) более сильный гуморальный иммунный ответ возникает у молодых мужчин, а в поздние (более 90 суток) – у женщин среднего возраста, что проиллюстрировано на *рис. 4*.

Особенности формирования и сохранения уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов стационарной группы

В связи с более высокой тяжестью пациентов, находившихся на стационарном лечении, помимо исследования динамики уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG в зависимости от гендерных и возрастных особенностей, дополнительно производились оценка и корреляционный анализ их взаимосвязи с различными маркерами тяжести заболевания: объем поражения легких по компьютерной томографии (КТ), индекс массы тела (ИМТ), уровень С-реактивного белка (СРБ) в различные периоды заболевания, а также различные дозы системных ГКС, применяемых при лечении, длительность гипертермии и проводимой оксигенотерапии. Это обусловлено тем, что параметры, отражающие тяжесть заболевания, по мнению ряда авторов, могут оказывать влияние на выраженность последующего иммунного ответа [23]. Группы пациентов были репрезентативны по полу и возрасту, группу мужчин составили 128 пациентов, группу женщин – 88.

Влияние возраста и пола на выработку IgG к SARS-CoV-2 в группе стационарных пациентов

Лица среднего и пожилого возраста по уровню анти-S-SARS-CoV-2-IgG статистически значимо не отличались за весь период наблюдения. У пожилых уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG был значимо выше, чем у молодых, во всех точках исследования. Уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG у лиц среднего возраста был значимо выше в сравнении с лицами молодого возраста только на 14-е и 60-е сутки. Данные представлены в *табл. 2*.

За весь период наблюдения статистически значимого различия по уровню анти-S-SARS-CoV-2-IgG между мужчинами и женщинами не обнаружено. Однако отмечался тренд в виде роста уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (к 14-м суткам у мужчин, к 45-м – у женщин), далее следовал период стабильной концентрации антител.

Отмечена тенденция к нарастанию уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG к 60-м суткам у мужчин и женщин всех возрастов (*рис. 5*).

● **Таблица 2.** Динамика содержания в крови анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в стационарной группе в зависимости от возраста (Ме [Q1; Q3])

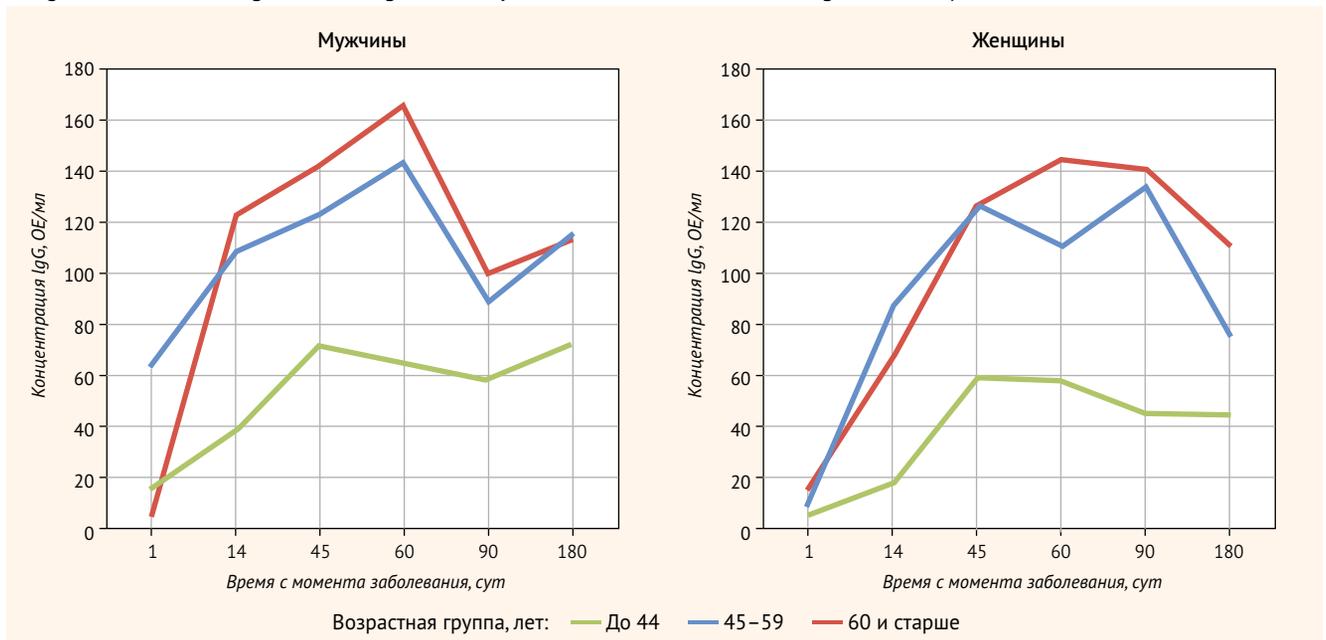
● **Table 2.** Dynamics of blood IgG to the S-protein SARS-CoV-2 (OU/ml) in the stationary group at different ages (Me [Q1; Q3])

Время от дебюта заболевания, сут	Возраст, лет / количество пациентов (n), абс.			p1	p2	p3
	≤ 44	45–59	≥ 60			
	n = 92	n = 82	n = 42			
14	25,8 [10,7; 89,2]	104,5 [51,4; 187]	91,2 [69,7; 126]	0,016*	0,007*	0,724
45	67,6 [33,5; 93,2]	106,3 [29,8; 150,5]	127 [88,2; 197]	0,308	0,016*	0,282
60	61,6 [29,3; 111]	121 [68,9; 171]	149 [114; 216]	0,022*	0,023*	0,386
90	52,3 [28,4; 88]	96,1 [45,4; 162]	142 [71,7; 236]	0,082*	0,031*	0,421
180	57,4 [20; 95,8]	114 [54,5; 160]	113 [70,2; 156]	0,067*	0,046*	0,979

* p1 – при сравнении лиц молодого и среднего возраста; p2 – при сравнении лиц молодого и пожилого возраста; p3 – при сравнении лиц среднего и пожилого возраста.

● **Рисунок 5.** Влияние пола и возраста на динамику уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов стационарной группы

● **Figure 5.** Influence of gender and age on the dynamics of anti-S-SARS-CoV-2-IgG titer in inpatients



Далее на 90-е сутки происходит снижение уровней иммуноглобулинов, причем у мужчин снижение уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG более выражено, но статистически незначимо. Более выраженные, но недостижимые статистической значимости различия были выявлены к концу периода наблюдения (180-е сутки). Так, у пожилых мужчин в этот период был выявлен отчетливый тренд к снижению уровня IgG, а у женщин аналогичного возраста, наоборот, к повышению (рис. 5). Корреляционный анализ показал наличие устойчивой положительной связи между уровнем нейтрализующих антител с 14-х по 180-е сутки и возрастом ($p < 0,005$).

Таким образом, исследование уровней иммуноглобулинов в соответствии с гендерными признаками не выявило достоверных отличий (рис. 5). Вместе с тем имеется четкая тенденция к влиянию возраста на содержание нейтрализующих анти-S-SARS-CoV-2-IgG в виде нарастания их уровня у пожилых.

Динамика уровня антител у пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания (сравнение уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у амбулаторных и стационарных больных)

При сравнении пациентов по степени тяжести и содержанию нейтрализующих антител выявлены четкие значимые различия. Уровень антител был значимо выше в группе тяжелых и среднетяжелых больных в сравнении с легкими и бессимптомными пациентами на протяжении 3 мес. К 180-м суткам исследования статистически значимые различия нивелировались. Данные представлены в табл. 3, графическое отображение зависимости – на рис. 6.

Исследуемые группы пациентов были репрезентативны по полу и возрасту.

Влияние терапии глюкокортикоидами на содержание анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов стационарной группы

Пациенты, получавшие ГКС, были репрезентативны по полу, возрасту и степени тяжести. По дозе ГКС пациенты были разделены на 3 подгруппы, принимавшие малые, средние или высокие дозы. Малыми считали дозы ГКС, соответствующие 28–42 мг метилпреднизолона / 5,3–8 мг дексаметазона, средними – дозы 64–256 мг метилпреднизолона / 12–48 мг дексаметазона, а высокими – ≥ 512 мг метилпреднизолона / 96 мг дексаметазона. Статистический анализ показал, что у пациентов, получавших малые дозы ГКС, уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG был значимо ниже в сравнении с пациентами, получавшими средние и большие дозы за весь период наблюдения.

На 45-е сутки группа пациентов, получавших средние дозы, показала наибольший уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG. Эта группа статистически значимо отличалась от группы с низкими и большими дозами, где показатель был ниже. Данные представлены в табл. 4 и на рис. 7.

На 180-е сутки уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG был значимо выше у пациентов группы, получавшей высокие дозы ГКС, чем в группах малых и средних доз.

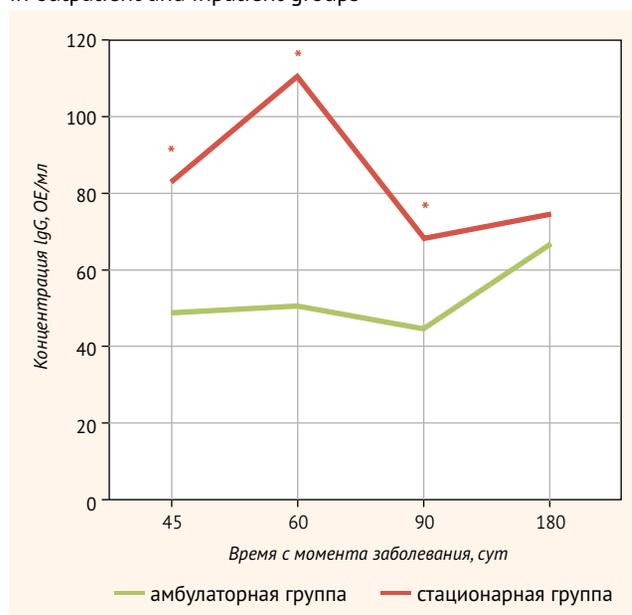
Таким образом, отмечался отчетливый дозозависимый эффект влияния ГКС на уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG в исследуемых группах.

● **Таблица 3.** Содержание анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в крови у амбулаторных и стационарных пациентов (Me [Q1; Q3])
● **Table 3.** The content of anti-S-SARS-CoV-2-IgG (OU/ml) in the blood of outpatients and inpatients (Me [Q1; Q3])

Время от дебюта заболевания, сут	Амбулаторные пациенты	Стационарные пациенты	р-значение: критерий Манна – Уитни
45	49,50 [27,6; 78,0]	82,90 [41,3; 134,0]	0,0001*
60	50,90 [28,6; 78,1]	111,00 [51,9; 156,0]	0,0001*
90	45,60 [24,2; 74,4]	68,75 [39,0; 143,0]	0,001*
180	66,85 [24,1; 94,1]	74,55 [39,5; 130,0]	0,71

* В сравнении с амбулаторной группой ($p < 0,05$).

● **Рисунок 6.** Динамика уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в амбулаторной и стационарной группах
● **Figure 6.** Dynamics of anti-S-SARS-CoV-2-IgG (OU/ml) in outpatient and inpatient groups



* В сравнении с амбулаторной группой ($p < 0,05$).

● **Таблица 4.** Динамика уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в крови у пациентов, получающих различные дозы глюкокортикоидов (Me [Q1; Q3])
● **Table 4.** The dynamics of the titer of anti-S-SARS-CoV-2-IgG (OU/ml) in the blood of patients receiving GCS (Me [Q1; Q3])

Время от дебюта заболевания, сут	Дозы ГКС / количество пациентов (n), абс.		
	малые n = 42	средние n = 56	большие n = 18
14	75,3* [47,8; 117]	108 [84,6; 187]	152 [87,5; 222]
45	68,4* [66,6; 126]	163** [83,4; 231]	88,2 [24,2; 134]
60	86,6* [40,7; 140,5]	149 [97; 205]	180 [158,5; 205,5]
90	63,3* [40,5; 140]	153 [96,1; 176]	175 [175; 175]
180	62,4* [39,5; 125]	101,2 [57,6; 145]	160*** [114; 309]

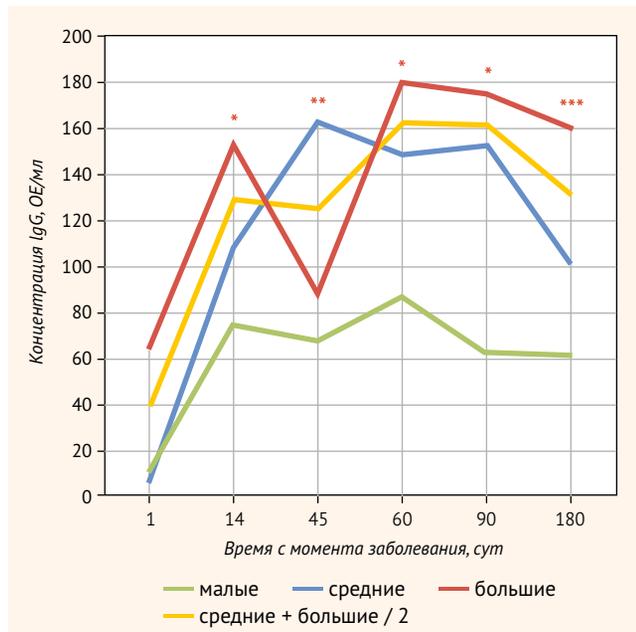
* В сравнении группы малых доз с группами средних и больших доз ГКС ($p < 0,05$).

** В сравнении группы средних доз с группами малых и больших доз ГКС ($p < 0,05$).

*** В сравнении группы больших доз с группами малых и средних доз ГКС ($p < 0,05$).

● **Рисунок 7.** Динамика уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов стационарной группы в зависимости от получаемой дозы глюкокортикоидов

● **Figure 7.** Dynamics of the titer of anti-S-SARS-CoV-2-IgG in patients of the inpatient group depending on the received dose of corticosteroids



* В сравнении группы малых доз с группами средних и больших доз ГКС ($p < 0,05$).
 ** В сравнении группы средних доз с группами малых и больших доз ГКС ($p < 0,05$).
 *** В сравнении группы больших доз с группами малых и средних доз ГКС ($p < 0,05$).

● **Таблица 5.** Динамика уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в крови у пациентов средней степени тяжести с пневмонией (КТ-2) в зависимости от применения глюкокортикоидов (Ме [Q1; Q3])

● **Table 5.** The dynamics of the titer of anti-S-SARS-CoV-2-IgG (OU/ml) in the blood of patients of moderate severity with CT-2, depending on the use of GCS (Me [Q1; Q3])

Время от дебюта заболевания, сут	Не получавшие ГКС n = 30	Получавшие ГКС n = 74	p-значение: критерий Манна – Уитни
14	51,85 [9,1; 88,2]	92,45 [69,7; 116,0]	0,039*
45	10,60 [7,6; 51,0]	118,5 [82,9; 163,0]	0,007*
60	26,30 [11,4; 114,0]	146,5 [74,3; 184,5]	0,019*
90	28,40 [11,3; 55,2]	134,0 [71,7; 205,5]	0,004*
180	38,90 [10,5; 56,8]	98,30 [54,5; 160,0]	0,686*

* $p < 0,05$.

Уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов среднетяжелого течения (КТ-2), получавших средние дозы ГКС (64–250 мг метилпреднизолона или 12–48 мг дексаметазона), был значимо (в 2 раза) выше, чем у пациентов, не получавших ГКС, за период наблюдения с 14-х по 90-е сутки (табл. 5).

К завершению исследования на 180-е сутки эта разница нивелировалась.

В целом можно сделать вывод о положительном влиянии применения ГКС на уровень нейтрализующих антител при среднетяжелом течении COVID-19.

Факторы, влияющие на содержание уровня антител в стационарной группе

В ходе исследования выявлена значимая положительная корреляция объема поражения легких по данным КТ с уровнем анти-S-SARS-CoV-2-IgG, которая проявлялась с 14-х суток и сохранялась весь период наблюдения ($r = 0,3$; $p < 0,001$).

Помимо этого, была обнаружена значимая положительная корреляция ИМТ с уровнем анти-S-SARS-CoV-2-IgG начиная с 14-х суток вплоть до окончания исследования (14-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,001$; 45-е сутки: $r = 0,06$; $p < 0,06$; 60-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,03$; 90-е сутки: $r = 0,2$; $p < 0,05$; 180-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,01$).

Также отмечалась значимая положительная корреляция исходного уровня СРБ с содержанием анти-S-SARS-CoV-2-IgG, установленная в период с 14-х суток по 90-е сутки (14-е сутки: $r = 0,6$; $p < 0,001$; 45-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,042$; 60-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,002$; 90-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,024$).

Аналогичный тренд корреляционной связи отмечен между проведением оксигенотерапии и уровнем анти-S-SARS-CoV-2-IgG начиная с 14-х суток (14-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,005$; 45-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,002$; 60-е сутки: $r = 0,6$; $p < 0,005$; 90-е сутки: $r = 0,5$; $p < 0,003$).

Подобная корреляционная связь была обнаружена между количеством дней гипертермии и значением анти-S-SARS-CoV-2-IgG с 14-х по 90-е сутки (14-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,005$; 45-е сутки: $r = 0,5$; $p < 0,003$; 60-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,005$; 90-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,002$).

Обсуждение основного результата исследования

Предметом нашего исследования являлось определение характера генерации и продолжительности сохранения нейтрализующих антител к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, а также установление факторов, влияющих на уровень IgG при различной тяжести заболевания в раннем и отдаленном периодах COVID-19. Выделение определенных фенотипов по гендерному, возрастному или иному принципу или их ассоциации поможет прогнозировать характер иммунного ответа после перенесенной коронавирусной инфекции.

Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о том, что в амбулаторной группе женщины обладают преимуществом в формировании более выраженного и длительно сохраняющегося гуморального иммунного ответа при COVID-19, что может быть предиктором благоприятного течения и исходов заболевания в женской популяции. Несмотря на относительно непродолжительный период наблюдения (180 дней), в нашем исследовании по имеющемуся тренду очевидно более интенсивное снижение уровня антител у мужчин по сравнению с женщинами, что соотносится с непродолжительной персистенцией антител у мужчин в отношении SARS-CoV-2 по данным литературы [32]. Вместе с тем очевидно, что пожилая группа обоих полов характеризуется более высоким уровнем IgG к SARS-CoV-2 по сравнению с группой молодого и среднего возраста, вероятно, за счет более сильного иммунного ответа и замедленного выведения иммунных комплексов «антиген – антитело» у пожилых, что согласуется с данными литературы [33].

У пожилых пациентов различия между полами статистически незначимы на всех сроках заболевания. Однако на 180-е сутки в группе женщин IgG выше в 1,55 раза по сравнению с начальными значениями без статистических различий с лицами мужского пола того же возраста. Причем по средним значениям различия между мужчинами и женщинами в уровнях антител не носят статистических различий, но при этом в сочетаниях некоторых возрастных групп и сроков заболевания они имеются. Это указывает на существование взаимодействия факторов пола, возраста и срока заболевания, что требует их одновременного учета при характеристике уровней IgG и определения тактики в отношении динамического наблюдения таких пациентов.

Этот феномен следует учитывать при планировании клинических исследований, направленных на изучение вмешательств, усиливающих противовирусные механизмы, блокирующих гипервоспалительную реакцию, а также при изучении постинфекционного иммунитета, способов его активации и продления.

В настоящий момент существует достаточно большое количество мнений в отношении влияния гендерного фактора на иммунологический статус, которые основаны на противоречивых результатах различных исследований. Широко известна ассоциация между мужским полом и неблагоприятными исходами при COVID-19 [34], что подкрепляется исследованиями, в которых авторы отметили четкие гендерные различия в уровне цитокинов и клеточном ответе [35].

Также было продемонстрировано, что у женщин развивается более быстрый и более выраженный гуморальный ответ на инфекции и вакцинации, обусловленный уровнем половых гормонов [36, 37]. Экспериментальные исследования на мышах показали, что эстрогены стимулируют, а тестостерон может подавлять выработку антител. В клинических исследованиях описана более низкая продукция IgG при вакцинации против гриппа у мужчин, особенно с высоким уровнем тестостерона во время иммунизации [38]. С другой стороны, существует мнение, что эстрогены обладают протективным действием в отношении длительности циркуляции антител, что косвенным образом подтверждается более высокой частотой некоторых аутоиммунных заболеваний в женской популяции. Результаты этих исследований демонстрируют важную роль половых гормонов в формировании иммунного ответа на инфекционный патоген. В отношении женщин пожилой группы можно предположить, что наибольший уровень антител в динамике в сравнении с мужчинами всех возрастных групп связан с повышенным количеством и пониженной цитотоксичностью NK-клеток и сниженным количеством В-клеток и CD4+ Т-клеток по сравнению с женщинами в менопаузе [39, 40]. Повышенная продукция воспалительных белков (например, СРБ и ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора) у женщин по сравнению с мужчинами сохраняется среди пожилых людей. Как правило, у пожилых мужчин наблюдается более быстрое снижение количества и активности В-клеток и Т-клеток,

чем у женщин [40]. А. J. Pietrobon утверждает, что с возрастом Т-клетки женщин производят больше IL-10 (интерлейкина), чем Т-клетки мужчин, что с возрастом может помочь противодействовать неблагоприятным последствиям воспаления. Также имеется мнение, что независимо от возраста женщины, как правило, демонстрируют более высокие уровни антител, более высокие уровни базального IgG и большее количество В-клеток, чем мужчины. Таким образом, гендерные различия по уровню антител отчетливо связаны с гормональным фоном [41].

В нашем исследовании в группе амбулаторных пациентов на 45-е сутки отмечался значимо более высокий уровень антител у мужчин молодого возраста в сравнении с молодыми женщинами, а у женщин среднего возраста, наоборот, в период с 90-х по 180-е сутки уровень антител был значимо выше в сравнении с мужчинами аналогичного возраста. В остальных случаях в амбулаторных и стационарных группах пациентов значимых гендерных различий по уровню антител не выявлено, однако имелась отчетливая тенденция к более высокому содержанию антител у женщин.

Таким образом, проведенный анализ данных позволил установить сложный характер варьирования показателя IgG у пациентов, перенесших COVID-19. Он заключался в том, что на него влияли не столько рассмотренные факторы по отдельности, сколько их ассоциация, где наиболее сильный фактор, влияющий на концентрацию IgG, – возраст. Гендерные различия уровня IgG проявляются только в сочетании с возрастом и сроком заболевания. При этом главные межполовые различия у пациентов амбулаторной группы заключаются в том, что после 60 суток у мужчин уровень антител снижается вплоть до 180 суток, тогда как у женщин даже несколько увеличивается.

В стационарной группе в зависимости от возраста были выявлены статистически значимые различия между лицами молодого и пожилого возраста, что согласуется с данными другого крупного исследования [42].

Важным является наличие корреляционной связи между возрастом и почти всеми зависимыми показателями: объемом поражения легочной ткани, продолжительностью оксигенотерапии и гипертермии. Сильная корреляционная связь уровня IgG проявляется на 14-е сутки и имеет значимые корреляции на протяжении всего периода наблюдения. Самое высокое значение корреляции на 60-е сутки – 0,321 ($p = 0,022$). Резюмируя полученные данные, можно констатировать, что лица пожилого возраста имеют тенденцию к увеличению уровня IgG в связи с особенностями реагирования иммунной системы [43].

Известно, что в стрессовых ситуациях половые гормоны имеют важную регуляторную функцию в отношении мобилизации защитных сил организма. Так, исследование G. Rastrelli et al. (2020) показало, что низкий уровень тестостерона сопутствовал тяжелым проявлениям новой коронавирусной инфекции. При этом ученые из Королевского колледжа Лондона, Ливерпульского университета и Zoe Global Limited выявили наличие связи между высоким уровнем эстрогена и более легким течением инфекции COVID-19 у женщин [44].

Помимо гендерных и возрастных отличий, большое влияние на степень иммунного ответа оказывает тяжесть процесса, поскольку чем больше антигена попадает в организм, тем сильнее антительный ответ. Степень тяжести во многом определяется наличием сопутствующей коморбидной патологии, в т. ч. ожирения. Наши данные демонстрируют четкую зависимость между ИМТ и объемом поражения легочной ткани. Примечательно, что ИМТ не был связан с уровнем СРБ на всех сроках лечения. Корреляция ИМТ с уровнем IgG проявляется на 14-е сутки и остается достаточно стабильной весь период исследования.

Интересные результаты были получены при изучении корреляционной связи между объемом поражения легочной ткани по данным КТ и уровнем IgG в различные периоды после перенесенной инфекции. Наблюдается статистически значимая сильная положительная корреляционная связь между процентом поражения легких и уровнем IgG. Распространенность поражения легких, продолжительность кислородной поддержки, количество дней гипертермии, уровень СРБ прямо ассоциированы с тяжестью заболевания, что находит свое подтверждение в работах других исследователей, установивших зависимость уровня IgG от тяжести течения заболевания и процента поражения легочной ткани [45, 46]. Интересным представляется факт связи уровня СРБ в начале лечения с уровнем IgG начиная с 14-х суток, которая сохранялась весь период исследования. Данный феномен зафиксирован при SARS-CoV и MERS-CoV и объясняется высокими уровнями провоспалительных цитокинов, высвобождаемых из CD4+ Т-клеток, что сопровождается увеличением СРБ.

В целом можно констатировать, что такие факторы, как избыточная масса тела, продолжительность оксигенотерапии и длительность гипертермии, стимулируют генерацию антител.

Следующим важным разделом нашего исследования явилась оценка гуморального иммунного ответа при применении ГКС. Имеются противоречивые и ограниченные данные о влиянии ГКС-терапии на характер гуморального иммунного ответа у пациентов, переболевших COVID-19. Так, в исследовании S. Vaşaran et al. установлено, что пациенты, получавшие тоцилизумаб, анакинру или преднизолон, имели более высокий уровень антител, чем те, кто не принимал эти препараты, однако при многофакторном анализе обнаружена линейная зависимость сывороточной концентрации антител только от степени поражения легочной ткани по данным КТ. Авторы сделали вывод об отсутствии независимого влияния антицитокиновой и ГКС-терапии на синтез антител [47]. Противоположные результаты получены в исследовании M. Masiá et al., в котором не обнаружено независимого отрицательного влияния применения ГКС на клиренс вируса, при этом уровень антител был значительно выше у пациентов, получавших большие дозы ГКС в сравнении с пациентами без ГКС-терапии [27]. У пациентов, получающих ГКС в показанных случаях, мы сравнили содержание антител в зависимости от дозы препаратов (низкие, средние, высокие). При этом все пациенты, получавшие ГКС,

были репрезентативны по полу, возрасту, степени тяжести заболевания и наличию коморбидной патологии. Анализ результатов демонстрирует, что у пациентов, получавших низкие дозы ГКС, уровень IgG на 45, 60 и 180-е сутки был значительно ниже, чем у пациентов, получавших средние и высокие дозы ГКС.

Таким образом, можно констатировать дозозависимый эффект ГКС-терапии в отношении уровня IgG к SARS-CoV-2 при лечении COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

В связи с тем, что в ранее выполненных исследованиях установлены независимые факторы, влияющие на содержание сывороточных антител у пациентов, переболевших COVID-19, в частности такие, как степень тяжести заболевания [9] и площадь поражения легочной ткани по данным КТ [47], пациенты стационарной группы, перенесшие инфекцию средней степени тяжести, с наличием одинакового объема поражения легочной ткани (КТ-2) были стратифицированы на две подгруппы: получавших и не получавших ГКС-терапию. Сравнительный анализ результатов показал, что при одной и той же степени тяжести и объеме поражения уровень антител был значительно выше у пациентов, получавших ГКС за весь период наблюдения. При этом пациенты обеих групп были репрезентативны по полу, возрасту и наличию коморбидной патологии. Чрезвычайно важным представляется результат статистически значимого превышения уровня IgG в группе ГКС относительно группы пациентов, их не принимавших, что демонстрирует стимулирующее влияние ГКС-терапии на иммунный ответ. Выявленный стимулирующий характер воздействия ГКС на продукцию IgG в раннем и отдаленном периоде после COVID-19 требует своего осмысления, если учесть, что ГКС обладают известным иммуносупрессивным эффектом, с успехом используемым в лечении аутоиммунных заболеваний [48]. По-видимому, можно предположить бимодальное влияние ГКС на иммунитет: характерное супрессивное действие в острую фазу воспаления по принципу «доза – эффект» и отсроченные позитивные противовоспалительные эффекты, возможно, обусловленные своевременным «обрывом» цитокинового шторма. Гипотетически эта разнонаправленность действия ГКС в эволюционном смысле дает преимущество для выживания в виде управления выраженностью воспалительной реакции с одновременным последующим усилением защитного иммунитета в отношении этой инфекции, создавшей непосредственную угрозу жизни организму. Однако в отношении COVID-19 нельзя исключить, что эндогенная продукция ГКС при тяжелых инфекциях, обеспечивающая формирование адекватного иммунного ответа, оказывается недостаточной, что и объясняет доказанную пользу применения супрафизиологических доз ГКС. Это подтверждается дозозависимостью позитивного эффекта ГКС в отношении уровня IgG в раннем и отдаленном периоде после COVID-19, продемонстрированно в нашем исследовании.

Бимодальность действия ГКС в отношении адаптивно-иммунного ответа косвенно подтверждается китайски-

ми авторами, показавшими увеличение содержания CD4+ Т-клеток при использовании ГКС, что обеспечивает дополнительный защитный иммунитет, опосредованно влияя в дальнейшем и на синтез IgG, в отличие от использования антибиотиков, значимо уменьшающих уровень IgG на протяжении 90 дней с момента выписки из стационара после перенесенного COVID-19 [49].

Непосредственные механизмы, с помощью которых ГКС стимулируют синтез вируснейтрализующих антител, остаются неясными и требуют дальнейших исследований. Важно отметить, что наше исследование является одним из первых, в котором установлено стимулирующее и дозозависимое влияние ГКС-терапии на продукцию специфических вируснейтрализующих антител у пациентов, переболевших COVID-19.

Выводы

1. Пациенты, перенесшие COVID-19, характеризуются формированием постинфекционного гуморального иммунитета с 30-х суток.
2. На содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирус-

ной инфекции (COVID-19) в течение 6 мес. значимо влияют тяжесть заболевания, пол и возраст пациентов.

3. Пик сероконверсии IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 отмечается к 90-м суткам от момента дебюта заболевания с последующей тенденцией к снижению к 180-м суткам.

4. Значимо более высокий уровень вируснейтрализующих антител определяется при тяжелом течении заболевания, у женщин пожилого возраста (старше 60 лет) и у пациентов, получавших ГКС.

5. Применение ГКС ассоциировано с наличием более высокой концентрации вируснейтрализующих антител в период до 6 мес. после перенесенного COVID-19, имеется дозозависимый эффект применения ГКС.

Таким образом, в нашем исследовании впервые описаны факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в течение 6 мес. Данные обстоятельства необходимо учитывать при проведении лечебных и профилактических мероприятий и при планировании вакцинации и ревакцинации. 

Поступила / Received 13.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2022

Принята в печать / Accepted 15.01.2022

Список литературы / References

1. Valdez-Cruz N.A., García-Hernández E., Espitia C., Cobos-Marín L., Altamirano C., Bando-Campos C.G. et al. Integrative overview of antibodies against SARS-CoV-2 and their possible applications in COVID-19 prophylaxis and treatment. *Microb Cell Fact.* 2021;20(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01576-5>.
2. Milne G., Hames T., Scotton C., Gent N., Johnsen A., Anderson R.M., Ward T. Does infection with or vaccination against SARS-CoV-2 lead to lasting immunity? *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1450–1466. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00407-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00407-0).
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger 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.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
4. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I. et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(13):7001–7003. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002589117>.
5. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581(7807):215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.
6. Wang C., Li W., Drabek D., Okba N.M.A., van Haperen R., Osterhaus A.D.M.E. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):2251. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>.
7. Jiang H.W., Li Y., Zhang H.N., Wang W., Yang X., Qi H. et al. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses. *Nat Commun.* 2020;11(1):3581. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17488-8>.
8. Barnes C.O., Jette C.A., Abernathy M.E., Dam K.A., Esswein S.R., Gristick H.B. et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature.* 2020;588(7839):682–687. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2852-1>.
9. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778–785. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
10. Robbiani D.F., Gaebler C., Muecksch F., Lorenzi J.C.C., Wang Z., Cho A. et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature.* 2020;584(7821):437–442. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>.
11. Xiao T., Wang Y., Yuan J., Ye H., Wei L., Liao X. et al. Early Viral Clearance and Antibody Kinetics of COVID-19 Among Asymptomatic Carriers. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:595773. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.595773>.
12. Lau E.H., Hui D.S., Tsang O.T., Chan W.H., Kwan M.Y., Chiu S.S. et al. Long-term persistence of SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses after infection and estimates of the duration of protection. *EclinicalMedicine.* 2021;41:101174. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101174>.
13. Wajnberg A., Amanat F., Firpo A., Altman D.R., Bailey M.J., Mansour M. et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020;370(6521):1227–1230. <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>.
14. Wheatley A.K., Juno J.A., Wang J.J., Selva K.J., Reynaldi A., Tan H.X. et al. Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):1162. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21444-5>.
15. Chia W.N., Zhu F., Ong S.W.X., Young B.E., Fong S.W., Le Bert N. et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe.* 2021;2(6):e240–e249. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00025-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00025-2).
16. He Z., Ren L., Yang J., Guo L., Feng L., Ma C. et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. *Lancet.* 2021;397(10279):1075–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00238-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00238-5).
17. Chen X., Pan Z., Yue S., Yu F., Zhang J., Yang Y. et al. Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):180. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00301-9>.
18. Guzmán-Martínez O., Guardado K., Varela-Cardoso M., Trujillo-Rivera A., Marín-Hernández A., Ortiz-León M.C. et al. Generation and persistence of S1 IgG and neutralizing antibodies in post-COVID-19 patients. *Infection.* 2021;1–10. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01705-7>.
19. Pang N.Y., Pang A.S., Chow V.T., Wang D.Y. Understanding neutralising antibodies against SARS-CoV-2 and their implications in clinical practice. *Mil Med Res.* 2021;8(1):47. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00342-3>.
20. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., Садовников П.С., Андрейчук Ю.В., Чугунов А.А. и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021;76(4):361–367. <https://doi.org/10.15690/vramm1582>.
Kryukov E.V., Trishkin D.V., Salukhov V.V., Sadovnikov P.S., Andreychuk Yu.V., Chugunov A.A. et al. Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity after a New Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2021;76(4):361–367. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramm1582>.

21. Addetia A., Crawford K.H.D., Dingsen A., Zhu H., Roychoudhury P., Huang M.L. et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol.* 2020;58(11):e02107–e02120. <https://doi.org/10.1128/JCM.02107-20>.
22. Khoury D.S., Cromer D., Reynaldi A., Schlub T.E., Wheatley A.K., Juno J.A. et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(7):1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>.
23. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
24. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., Степанова Т.В., Николаев А.В., Рудаков Ю.В. и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. *Медицинский совет.* 2020;(21):96–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
25. Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Kryukov E.V., Stepanova T.V., Nikolaev A.V., Rudakov Yu.V. et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(21):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
26. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болахан А.В., Аржавкина Л.Г. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский Альянс.* 2021;9(1):43–51. <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
27. Chugunov A.A., Salukhov V.V., Dantseva O.V., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Bolekhan A.V., Arzhavkina L.G. Some aspects of the use of glucocorticoid drugs in the complex treatment of a new coronavirus infection. *Medical Alliance.* 2021;9(1):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
28. Butler W.T., Rossen R.D. Effects of corticosteroids on immunity in man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J Clin Invest.* 1973;52(10):2629–2640. <https://doi.org/10.1172/JCI107455>.
29. Masiá M., Fernández-González M., García J.A., Padilla S., Gutiérrez F. Lack of detrimental effect of corticosteroids on antibody responses to SARS-CoV-2 and viral clearance in patients hospitalized with COVID-19. *J Infect.* 2021;82(3):414–451. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.018>.
30. Li J., Liao X., Zhou Y., Wang L., Yang H., Zhang W. et al. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1063. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06548-z>.
31. 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 7 (03.06.2020).* М.; 2020. 166 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
32. 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 7 (03.06.2020).* Moscow; 2021. 166 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
33. 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 10 (08.02.2021).* М.; 2020. 261 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf.
34. 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 10 (08.02.2021).* Moscow; 2021. 261 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf.
35. 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).* Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.11%29-07.05.2021_%281%29.pdf.
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://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.11%29-07.05.2021_%281%29.pdf.
37. Huang A.T., Garcia-Carreras B., Hitchings M.D.T., Yang B., Katzelnick L.C., Rattigan S.M. et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 2020;11(1):4704. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>.
38. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., Grifoni A., Hastie K.M., Weiskopf D. et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell.* 2020;183(4):996–1012.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>.
39. Klein S.L., Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):24. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00301-y>.
40. Takahashi T., Ellingson M.K., Wong P., Israelow B., Lucas C., Klein J. et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020;588(7837):315–320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>.
41. Салухов В.В., Гуляев Н.И., Дорохина Е.В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет.* 2020;(21):230–237. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>.
42. Salukhov V.V., Gulyaev N.I., Dorokhina E.V. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in COVID-associated lung damage. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(21):230–237. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>.
43. Eubank S., Eckstrand I., Lewis B., Venkatraman S., Marathe M., Barrett C.L. Commentary on Ferguson, et al. Impact of Non-pharmaceutical Interventions (NPIs) to Reduce COVID-19 Mortality and Healthcare Demand. *Bull Math Biol.* 2020;82(4):52. <https://doi.org/10.1007/s11538-020-00726-x>.
44. Davies N.G., Kucharski A.J., Eggo R.M., Gimma A., Edmunds W.J. Effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 cases, deaths, and demand for hospital services in the UK: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2020;5(7):e375–e385. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)50133-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)50133-X).
45. Flanagan K.L., Fink A.L., Plebanski M., Klein S.L. Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination over the Life Course. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:577–599. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>.
46. Abdi F., Mobeidi H., Mosaffa N., Dolatian M., Ramezani Tehrani F. Hormone Therapy for Relieving Postmenopausal Vasomotor Symptoms: a Systematic Review. *Arch Iran Med.* 2016;19(2):141–146. Available at: https://www.researchgate.net/publication/297765714_Hormone_Therapy_for_Relieving_Postmenopausal_Vasomotor_Symptoms_A_Systematic_Review.
47. Pietrobboni A.J., Teixeira F.M.E., Sato M.N. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front Immunol.* 2020;11:579220. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>.
48. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y., Baldwin M.R., Lin W.H., Wontakal S. et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021;22(1):25–31. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>.
49. Xiao A.T., Gao C., Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020;81(1):147–178. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>.
50. Başaran S., Şimşek-Yavuz S., Meşe S., Çağatay A., Medetalibeyoğlu A., Öncül O. et al. The effect of tocilizumab, anakinra and prednisolone on antibody response to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a prospective cohort study with multivariate analysis of factors affecting the antibody response. *Int J Infect Dis.* 2021;105:756–762. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.031>.
51. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020;582(7813):469. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01824-5>.
52. Liu C., Dun Y., Liu P., You B., Shu K., Luo H. et al. Associations of medications used during hospitalization and immunological changes in patients with COVID-19 during 3-month follow-up. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(Pt A):107121. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107121>.

Информация об авторах:

Крюков Евгений Владимирович, д.м.н., член-корреспондент РАН, 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

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), 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

Котив Богдан Николаевич, д.м.н., профессор, заместитель начальника по клинической работе, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7537-1218>; SPIN-код: 4038-0855; kotivbn@gmail.com

Овчинников Дмитрий Валерьевич, к.м.н., начальник научного отдела, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>; SPIN-код: 5437-3457; 79112998764@yandex.ru

Андрейчук Юрий Владимирович, генеральный директор лабораторной службы, Научно-производственная фирма «Хеликс»; 194044, Россия, Санкт-Петербург, Б. Сампсониевский проспект, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-2016-8815>

Денисов Дмитрий Геннадьевич, медицинский директор лабораторной службы, Научно-производственная фирма «Хеликс»; 194044, Россия, Санкт-Петербург, Б. Сампсониевский проспект, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-4815-2877>; ddenisov@helix.ru

Богомолов Алексей Борисович, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), 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

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), 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

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), 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

Садовников Павел Сергеевич, руководитель проектов, технологический департамент лабораторной службы, Научно-производственная фирма «Хеликс»; 194044, Россия, Санкт-Петербург, Б. Сампсониевский проспект, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-6022-5709>; SPIN-код: 1542-2836; sadovnikov.p@helix.ru

Чугунов Александр Алексеевич, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; SPIN-код: 3839-7619; alexandrchugun@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeniy V. Kryukov, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, 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

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), 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

Bogdan N. Kotiv, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Head for Clinical Work, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7537-1218>; kotivbn@gmail.com

Dmitriy V. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>; 79112998764@yandex.ru

Yuri V. Andreychuk, General Director of the Helix Laboratory Service, Helix Research and Production Company; 20, B. Sampsonievsky Ave., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2016-8815>

Dmitriy G. Denisov, Medical Director of the Helix Laboratory Service, Helix Research and Production Company; 20, B. Sampsonievsky Ave., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4815-2877>; ddenisov@helix.ru

Alexey B. Bogomolov, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), 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

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), 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

Yuri V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), 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

Pavel S. Sadovnikov, Project Manager, Technological Department of the Helix Laboratory Service, Helix Research and Production Company; 20, B. Sampsonievsky Ave., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6022-5709>; sadovnikov.p@helix.ru

Alexandr A. Chugunov, Adjunct of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; alexandrchugun@yandex.ru

Сурфактант-терапия при пневмонии COVID-19 у пациентов акушерского профиля

М.В. Швечкова^{1,2✉}, smv911@yandex.ru, И.И. Кукарская^{1,2}, А.Е. Баутин³, Т.В. Легалова^{1,2}, Р.Н. Марченко¹, А.С. Швечкова², Е.Ю. Кукарская¹, Е.А. Яковлева¹

¹ Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Дaudельная, д. 1

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Беременные женщины могут подвергаться повышенному риску более тяжелого течения заболевания COVID-19. Они чаще госпитализируются в отделения интенсивной терапии и нуждаются в ИВЛ по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста. Используя опыт эффективного применения экзогенного сурфактанта при гриппе А/Н1N1, для лечения беременных с COVID-19 также использовалась сурфактант-терапия.

Цель работы – оценить эффективность сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой пневмонии COVID-19 у беременных и родильниц.

Материалы и методы. В исследование включены 135 беременных и родильниц с тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне пневмонии COVID-19. Все они получали противовирусную, антикоагулянтную, антицитотоксическую и противовоспалительную терапию. 68 пациенток (основная группа) с исходно более тяжелым течением заболевания и большей степенью поражения легких ($p = 0,026$) получали ингаляции препаратом Сурфактант БЛ, 67 пациенткам (контрольная группа) сурфактант-терапия не проводилась. Сурфактант БЛ вводился ингаляционно меш-небулайзером в дозе 75 мг 2 раза в сутки в течение 3–5 дней.

Результаты. У пациенток основной группы снижались риски перевода на неинвазивную вентиляцию легких (27,9% против 52,2%, $p = 0,014$) и искусственную вентиляцию легких (2,9% против 11,9%, $p = 0,047$), сокращалась длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (10,6 против 13,1 койко-дней, $p = 0,045$). При высокой степени поражении легких (КТ 3–4) в группе сурфактант-терапии реже возникали такие осложнения, как пневмомедиастинум и пневмоторакс (24,2% против 52,4%, $p = 0,037$). При раннем проведении сурфактант-терапии на этапе стандартной кислородотерапии или высокопоточной оксигенации быстрее восстанавливались показатели газообмена, что позволило избежать проведение ИВЛ, сократить длительность интенсивной терапии ($p = 0,004$) и предотвратить летальные исходы.

Выводы. Использование сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у беременных и родильниц на фоне проводимой комплексной терапии, способствует предотвращению дальнейшего повреждения легких, снижению рисков проведения искусственной вентиляции легких, сокращению сроков пребывания в отделении интенсивной терапии и более раннему улучшению оксигенации, особенно при раннем начале сурфактант-терапии.

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

Для цитирования: Швечкова М.В., Кукарская И.И., Баутин А.Е., Легалова Т.В., Марченко Р.Н., Швечкова А.С., Кукарская Е.А., Яковлева Е.А. Сурфактант-терапия при пневмонии COVID-19 у пациентов акушерского профиля. *Медицинский совет.* 2022;16(4):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-66-73>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surfactant therapy for pneumonia COVID-19 of obstetric patients

Marina V. Shvechkova^{1,2✉}, smv911@yandex.ru, Irina I. Kukarskaya^{1,2}, Andrei E. Bautin³, Tatiana V. Legalova^{1,2}, Roman N. Marchenko¹, Arina S. Shvechkova², Ekaterina Yu. Kukarskaya¹, Elena A. Yakovleva¹

¹ Perinatal Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

³ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Pregnant women may be at increased risk for severe COVID-19 illness. Pregnant women are more likely to be hospitalized at ICU, needed the mechanical ventilation compared to nonpregnant women of childbearing age. Building on the experience of the effective use of the exogenous surfactant for influenza A/H1N1 treatment of pregnant women with COVID-19, the surfactant therapy has also been included in the treatment.

The objective. To evaluate the effectiveness of surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia of pregnant women and postpartum women.

Materials and methods. The study included 135 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 pneumonia. All of them received antiviral, anticoagulant, anticytokine and anti-inflammatory therapy. 68 patients (main group) with an initially more severe course of the disease and a greater degree of lung damage ($p = 0.026$) received inhalations with Surfactant-BL, 67 patients (control group) did not receive the surfactant therapy. Patients received Surfactant-BL through a mesh-nebulizer at a dose of 75 mg 2 times a day for 3–5 days.

Result. Patients of the main group showed decreasing risks of requiring the noninvasive ventilation (27.9% vs. 52.2%, $p = 0.014$) and artificial lung ventilation (2.9% vs. 11.9%, $p = 0.047$), the length of stay in the intensive care unit (ICU) was reduced (10.6 vs. 13.1 inpatient days, $p = 0.045$). Complications such as pneumomediastinum and pneumothorax occurred less frequently in the surfactant therapy group (24.2% vs. 52.4%, $p = 0.037$) with a high extent of lung damage (CT-3–4). With early surfactant therapy in the standard oxygen therapy stage or high-flow oxygenation, gas exchange indicators were restored faster, thus avoiding mechanical ventilation and has reduced the duration of intensive care ($p = 0.004$) and prevented deaths.

Conclusion. The use of surfactant therapy for pneumonia associated with COVID-19 in pregnant and postpartum women against the background of ongoing complex therapy helps to prevent further lung damage, reduce the mechanical ventilation risk and improve oxygenation earlier, especially with early start of surfactant therapy.

Keywords: COVID-19, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, surfactant, pregnancy

For citation: Shvechkova M.V., Kukarskaya I.I., Bautin A.E., Legalova T.V., Marchenko R.N., Shvechkova A.S., Kukarskaya E.Yu., Yakovleva E.A. Surfactant therapy for pneumonia COVID-19 of obstetric patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-66-73>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стала глобальным испытанием для общественного здравоохранения и в настоящее время является самой серьезной социальной, экономической и политической проблемой. Высокая заболеваемость сопровождалась многочисленными госпитализациями и миллионами смертей во всем мире.

Первоначальные отчеты в начале пандемии COVID-19 указывали на то, что акушерская популяция не подвергалась более высокому риску развития тяжелых симптомов COVID-19, чем население в целом [1–4]. Затем при дальнейших исследованиях, когда сравнение проводилось не с общей популяцией, а с женщинами репродуктивного возраста, было показано, что беременность и послеродовой период представляют дополнительные риски как для женщин, так и для новорожденных [5, 6]. Это связано с изменениями в иммунной системе во время беременности, активацией системы комплемента и провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , состоянием физиологической гиперкоагуляции [5, 6]. Беременные в 6 раз чаще нуждались в госпитализации, в т. ч. в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и им чаще требовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [7, 8]. На второй волне пандемии доля беременных женщин и родильниц, поступивших в ОРИТ с COVID-19, значительно увеличилась, это позволяет предположить, что вариант B.1.1.7 (альфа) оказал повышенное пагубное влияние на беременных женщин по сравнению с первой волной [7, 8]. Появление дельта-штамма SARS-CoV-2 сопровождалось в три раза большим увеличением критических состояний у беременных и родильниц и значительным ростом неблагоприятных перинатальных исходов и материнской смертности [9, 10].

Поражение легких, в первую очередь развитие пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), является основной причиной как тяжести тече-

ния, так и летальных исходов при COVID-19. Вирусы SARS-CoV, как и вирус гриппа A/H1N1, обладают высоким сродством связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II (ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2), которые представлены во многих системах организма, в т. ч. в плаценте и легких. При гистологическом исследовании плацент у женщин с COVID-19 были выявлены значительные нарушения материнского и плодного кровотока, воспалительные и иммунные изменения, что является причиной многих осложнений беременности, плода и матери [11]. В легких клетками-мишенями для воздействия вируса являются альвеолоциты II типа, обеспечивающие синтез и секретирование легочного сурфактанта в альвеолярное пространство [12, 13]. Сурфактант, состоящий из белков и липидов, снижает поверхностное натяжение альвеол и модулирует иммунологический гомеостаз.

Первоначальное повреждение альвеолоцитов II типа и нарушение выработки легочного сурфактанта приводит к альвеолярной нестабильности и коллапсу, что предрасполагает к формированию ателектазов и воспаления [14]. Силы поверхностного натяжения могут вызывать не только спадение альвеол, но и повреждение альвеолярно-капиллярного барьера с последующим интерстициальным отеком, циркуляторным стазом и тромбозом капиллярного русла [13, 15]. Наряду с концепцией первичного альвеолярного повреждения, рассматривается концепция вторичного легочного повреждения, обусловленная системным нарушением микроциркуляции, дисфункцией сосудистого эпителия с повышением капиллярной проницаемости, диффузным паравазальным отеком легочных сосудов. При этом первичным является не повреждение самой альвеолы, а выраженное повреждение эндотелия, вызывающее отек легочной ткани [13]. На раннем этапе ОРДС при COVID-19 клиническая картина дыхательной недостаточности часто не соответствует Берлинским критериям ОРДС и проявляется несоответствием между тяже-

лой гипоксемией и относительно сохраненной механикой легких, тяжестью дыхательной недостаточности и данными рентгенологического или лучевого исследования [16]. Сохраненная податливость легких позволяет пациенту до определенного момента компенсировать гипоксемию за счет форсированного дыхания. На этом этапе ОРДС, вероятно, имеет место потеря регуляции легочной перфузии, прогрессирующий эндотелиальный тромбовоспалительный синдромом и гипоксическая вазоконстрикция [17]. Возникающие нарушения перфузии легких приводят к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран вследствие их гипоксической альтерации. Этот фактор, наряду с дефицитом сурфактанта, также обуславливает развитие интерстициального отека легких, а затем накопление жидкости в альвеолярном пространстве. Таким образом, ОРДС при COVID-19 может начинаться как со стороны альвеолярного эпителия, так и со стороны эндотелия капилляров, что в любом случае приводит к альвеолярному повреждению и разрушению сурфактантной системы легких. Выход плазменных компонентов крови в просвет альвеолы, в т. ч. фибрина, способствует образованию гиалиновых мембран, что приводит к полному блокированию дыхательной поверхности легких [13, 18]. Кроме того, с учетом гетерогенности легких, ателектазирование одних альвеол сочетается с перерастяжением других, последующим их разрывом и развитием синдрома утечки воздуха, что часто сопряжено с крайне неблагоприятным прогнозом и указывает на раннюю дисфункцию сурфактанта как на важное событие в патофизиологии COVID-19 [19, 20]. При гистологических исследованиях легких при ОРДС COVID-19 определяется как диффузное альвеолярное повреждение, в контексте которого подчеркивается концепция ателектатической индукции как важного события в прогрессировании повреждения легких в сторону фиброза [15]. Это говорит о том, что восстановление сурфактантной системы с использованием экзогенной терапии сурфактантом может рассматриваться как раннее терапевтическое вмешательство и как вариант профилактической антифиброзной терапии при COVID-19 [15].

Помимо обеспечения низкого поверхностного натяжения, обеспечивающего эффективный газообмен в альвеолах, сурфактантная система легких обладает способностью предотвращать непосредственное воздействие вируса на клетку за счет возможности сорбировать на своей поверхности вирусы и бактерии с последующим предоставлением их альвеолярным макрофагам [21, 22]. Кроме того, при дефиците легочного сурфактанта из-за уменьшения продольного градиента поверхностного давления нарушается перемещение мокроты в зону мукоцилиарного транспорта, что препятствует санации альвеол и нижних дыхательных путей [12, 14].

Сегодня в научном сообществе широко обсуждается вопрос о том, является ли патофизиология COVID-19 типичной формой острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) или отдельной формой повреждения легких. Среди множества гипотез было высказано предположение о близком сходстве ОРДС COVID-19 на ран-

них стадиях у пациентов в критическом состоянии и респираторным дистресс-синдромом новорожденных (РДС), в основе которого лежит первичный дефицит сурфактанта. Отмечается также схожесть гистологической картины, поскольку в обоих случаях демонстрируются альвеолярная инфильтрация, гиалиновые мембраны и отек легких. Эффективность проведения заместительной терапии препаратами экзогенного сурфактанта при РДС у недоношенных детей ни у кого не вызывает сомнений и широко используется в неонатологии [23–25].

В многочисленных исследованиях, посвященных изучению COVID-19, беременные женщины, как правило, являются критерием исключения, в связи с чем морфологические, патофизиологические, клинические особенности течения и лечения заболевания у беременных освещены в литературе крайне скудно. Кроме того, медикаментозная терапия у этой категории пациентов крайне ограничена с учетом имеющихся противопоказаний из-за возможного влияния на плод. Используя имеющийся опыт успешного применения сурфактант-терапии (СТ) в составе комплексной терапии ОРДС на фоне пневмонии, вызванной гриппом А/Н1N1 в 2009–2010 гг., мы включили этот метод терапии при лечении пневмонии COVID-19. Сегодня единственным препаратом, разрешенным для лечения ОРДС у взрослых, является Сурфактант БЛ (ООО «Биосурф», Россия), который не имеет противопоказаний при беременности и лактации. Ранее мы уже публиковали исследование по результатам 2020 г., в которое были включены 69 пациенток с тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне пневмонии, ассоциированной с COVID-19, из них в 47 случаях сурфактант-терапия проводилась на 1–2-е сутки и в 22 случаях более чем через трое суток от момента поступления в отделение интенсивной терапии. На том этапе существенно отличались основные схемы лечения, не было эффективных противовирусных препаратов, значительно реже использовались ингибиторы интерлейкинов IL-6. По результатам исследования было установлено, что раннее введение экзогенного сурфактанта способствовало более раннему росту уровня оксигенации, снижению СРБ, улучшению респираторных функций легких со снижением одышки и восстановлением сатурации крови. Пациенткам с ранней СТ достоверно реже проводилась неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), а искусственная вентиляция легких (ИВЛ) не потребовалась ни в одном случае. В этой группе не было случаев материнской смертности и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии также была достоверно меньше [26].

Цель работы – оценить эффективность сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 у беременных и родильниц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное контролируемое исследование включены 135 случаев заболевания беременных и родильниц с тяжелой дыхательной недостаточностью

на фоне COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии в период с июля по декабрь 2021 г., когда в общей популяции преобладало инфицирование дельта-вариантом вируса SARS-CoV-2. Исследование проводилось на базе инфекционного госпиталя ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень), куда направлялись беременные и родильницы Тюменской области с осложненным течением COVID-19.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекция SARS-CoV-2;
- наличие вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК);
- острая дыхательная недостаточность, требующая проведения респираторной поддержки от стандартной кислородотерапии более 5 л/мин до ИВЛ.

Всем пациенткам проводилась комплексная терапия, которая включала противовирусные препараты (ремдесивир, фавипиравир), низкомолекулярные гепарины в лечебных дозах или непрерывное введение нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ, моноклональные антитела, ингибирующие рецепторы ИЛ-6 (Тоцилизумаб у беременных, Сарилумаб, Олокизумаб, Левилимаб у родильниц), антибиотики, глюкокортикоиды. Высокопоточная оксигенация (ВПО) проводилась через носовые канюли аппаратами Airvo-2 (Fisher & Paykel, США) и Gamilton G5 (Gamilton Medical, Швейцария). НВЛ и ИВЛ-аппаратами Gamilton G5, Gamilton C2, Puritan Bennett 840, Lufter 5 в режимах протективной вентиляции. Для проведения сурфактант-терапии (СТ) использовали препарат Сурфактант БЛ (ООО «Биосурф», Россия), который вводился ингаляционно с помощью мембранного небулайзера Aerogen Pro X (Aerogen, Ирландия) в дозе 75 мг 2 раза в сутки в течение 3–5 дней.

В основную группу были включены 68 случаев использования препарата Сурфактант БЛ в составе комплексной терапии. В контрольной группе, состоящей из 67 случаев, сурфактант-терапия не проводилась. С учетом наличия беременности контрольные исследования КТ ОГК проводились только по строгим показаниям при прогрессировании дыхательной недостаточности (ДН) на фоне интенсивной терапии в 32 (23,7%) случаях. В связи с этим предполагаемое увеличение степени поражения легких в большинстве случаев не подтверждалось объективными методами визуализации, и в данном исследовании были использованы только исходные результаты КТ. В группе сурфактант-терапии количество пациентов с КТ 3–4 составило 33 (48,5%), в контрольной группе – 22 (32,8%).

Показания для назначения сурфактант-терапии: ЧДД > 25 в минуту; SpO₂ ≤ 92%, на фоне инсуффляции кислорода с потоком более 5 л/мин; нарастание дыхательной недостаточности.

Критерии отмены: отсутствие прогрессирования ДН, синдром утечки воздуха.

Наличие синдрома утечки воздуха при прогрессировании поражения легких на этапах интенсивной терапии явилось противопоказанием для введения экзогенного

сурфактанта пациентам с КТ 3–4 в контрольной группе и условием для прекращения СТ в основной группе. К выбору респираторной поддержки, как правило, применялся поэтапный подход, который основывался на клинической выраженности и степени дыхательной недостаточности. При неэффективности стандартной кислородотерапии (O₂-терапия) с потоком от 5 до 10 л/мин пациентку переводили на высокопоточную оксигенацию (ВПО) с потоком от 25 до 50 л/мин, при неэффективности ВПО инициировалась НВЛ, а затем ИВЛ при наличии показаний.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью прикладных программ Statistica 10. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась с применением критерия Манна – Уитни. За критический уровень принят $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемых группах пациентки не отличались по возрасту, сроку беременности, сроку госпитализации от начала заболевания, наличию экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ), которые преимущественно были представлены сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ) и анемией. В контрольной группе показатель индекса массы тела (ИМТ) оказался значимо выше ($p = 0,004$). В группе сурфактант-терапии отмечалась исходно большая выраженность дыхательной недостаточности, выше частота дыхания (ЧД) и ниже доля насыщенного кислородом гемоглобина (SpO₂) на фоне более низких значений индекса оксигенации ($p < 0,001$) и более высокой степени поражения легких ($p = 0,026$) (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика исходных показателей в исследуемых группах

● **Table 1.** Characteristics of the initial indicators in the studied groups

Исследуемые параметры	СТ (n = 68)	без СТ (n = 67)	p
Возраст, лет, M [25–75]	32,4 [29,0–36,0]	31,9 [28,0–36,0]	0,477
Срок беременности, нед., M [25–75]	30,6 [26,0–36,0]	30,8 [26,0–37,0]	0,871
Срок заболевания, сут., M [25–75]	6,1 [4,6–6,5]	5,2 [4,1–6,0]	0,253
ЭГЗ, n (%)	32 (47,1%)	38 (56,7%)	0,335
ИМТ, кг/м ² , M [25–75]	29,1 [25,9–32,0]	32,9 [29,4–37,9]	0,004
ЧД в мин, M [25–75]	28,5 [27,0–28,0]	26,5 [25,0–29,0]	0,232
SpO ₂ , %, M [25–75]	90,2 [89,0–92,0]	92,5 [91,0–94,5]	0,154
PO ₂ /FiO ₂ мм рт.ст., M [25–75]	177,2 [124–204]	211,34 [162–253]	<0,001
КТ (степень поражения), M [25–75]	2,7 [2–4]	2,3 [2–3]	0,026
КТ, % поражения, M [25–75]	51,5 [32,0–75,0]	44,6 [27,0–60,0]	0,040

Количество случаев, при которых респираторная поддержка ограничилась только стандартной O_2 -терапией, не имело существенных отличий в исследуемых группах: 19,0% в основной группе, 19,4% – в контрольной. Значимо чаще потребовалось проведение НВЛ в группе без СТ (52,2% против 27,9%, $p = 0,014$) и ИВЛ (11,9% против 2,9%, $p = 0,047$). Уровень индекса оксигенации на 5-е и на 10-е сутки в группе СТ был статистически значимо выше, чем в группе без СТ ($p = 0,048$, $p = 0,002$ соответственно). Длительность пребывания в ОРИТ при применении СТ была значимо меньше и составила 10,6 койко-дней против 13,1 койко-дней в группе без СТ ($p = 0,045$). С учетом того, что в основной группе фиксировалась исходно более выраженная дыхательная недостаточность с большей степенью поражения легких, этот показатель становится существенно значимым. В 11,7% случаев в основной группе и в 16,4% в контрольной течение заболевания осложнилось спонтанным пневмомедиастинумом или спонтанным пневмотораксом ($p = 0,441$). Вместе с тем, анализируя возникновение синдрома утечки воздуха у пациенток со степенью поражения легких на уровне КТ 3–4, установлено, что в основной группе данное осложнение составило 24,2%, а в контрольной группе – 52,4% ($p = 0,037$), что свидетельствует об отсутствии негативного воздействия экзогенного сурфактанта на возникновение пневмоторакса или пневмомедиастинума и предотвращение дальнейшего прогрессирования легочного повреждения при использовании СТ. Летальный исход имел место в 2 случаях в основной группе и у 3 пациентов в контрольной группе ($p = 0,642$) (табл. 2).

С целью определения показаний для назначения экзогенного сурфактанта дополнительно был проведен анализ эффективности лечения в зависимости от этапа респираторной поддержки, при котором была начата сурфактант-терапия, в сравнении с группой без СТ. При

● **Таблица 2.** Основные результаты интенсивной терапии в исследуемых группах

● **Table 2.** The main results of intensive care in the study groups

Исследуемые параметры	СТ (n = 68)	без СТ (n = 67)	p
Исключительно O_2 -терапия, n (%)	13 (19,0%)	13 (19,4%)	0,078
Исключительно ВПО, n (%)	36 (52,9%)	19 (28,4%)	0,002
Переведены на НВЛ, n (%)	19 (27,9%)	35 (52,2%)	0,014
Переведены на ИВЛ, n (%)	2 (2,9%)	8 (11,9%)	0,047
Синдром утечки воздуха, n (%)	8 (11,7%)	11 (16,4%)	0,441
Синдром утечки воздуха при КТ 3–4, %	24,2%	52,4%	0,037
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., 5-е сут., M [25–75]	207,6 [180–251]	187,7 [150–215]	0,048
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., 10-е сут., M [25–75]	270,0 [211–302]	224,3 [190–261]	0,002
К/дней в ОРИТ, M [25–75]	10,6 [7–13]	13,1 [8–15]	0,045
Летальный исход, n (%)	2 (2,9%)	3 (4,4%)	0,642

● **Таблица 3.** Результаты применения ранней сурфактант-терапии на этапах стандартной кислородотерапии и высокопоточной оксигенации

● **Table 3.** The results of the use of early surfactant therapy at the stages of standard oxygen therapy and high-flow oxygenation

Исследуемые параметры	Раннее начало СТ (O_2 -терапия и ВПО), n = 52	без СТ, (n = 68)	p
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., исходно, M [25–75]	178,9 [149–208]	211,3 [162–253]	<0,001
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., на 5-е сут., M [25–75]	220,4 [187–251]	187,7 [150–215]	<0,001
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., на 10-е сут., M [25–75]	266,2 [213–311]	224,3 [190–261]	0,002
Синдром утечки воздуха, n (%)	0	11 (16,2%)	0,002
Переведены на НВЛ, n (%)	1 (1,9%)	35 (52,2%)	0,002
Переведены на ИВЛ, n (%)	0	8 (11,9%)	0,011
К/дней в ОРИТ, M [25–75]	9,21 [6,5–11]	13,1 [8–15]	0,004
Летальный исход, n (%)	0	3 (4,41%)	0,670

анализе полученных данных установлено, что при ранней СТ, на этапе стандартной кислородотерапии или ВПО статистически значимо улучшаются показатели оксигенации на 5-е и 10-е сут. терапии ($p < 0,001$) и уменьшается длительность пребывания пациентов в ОРИТ ($p = 0,004$). Кроме того, при раннем назначении СТ существенно сокращалась необходимость проведения НВЛ ($p = 0,002$) и респираторная поддержка чаще всего ограничивалась высокопоточной оксигенацией ($p = 0,002$). При начале СТ на этапе низкочастотной или высокопоточной оксигенотерапии не было отмечено летальных исходов и проведения ИВЛ не потребовалось ни в одном случае (табл. 3).

Учитывая различия в тяжести дыхательной недостаточности, для максимальной объективизации результатов мы провели анализ эффективности позднего назначения СТ на этапе проведения НВЛ в сравнении с группой пациентов, требовавших НВЛ и не получавших СТ. При оценке результатов исследования было установлено, что при поздней инициации СТ, уже на этапе НВЛ, показатели газообмена статистически значимо улучшались только на 10-е сут. по сравнению с контрольной группой ($p = 0,047$), что связано с очень тяжелой степенью поражения легких. Вместе с тем назначение СТ даже пациентам на НВЛ позволяет сократить койко-день в ОРИТ и потребность в проведении ИВЛ, однако эти различия не получили статистического подтверждения (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного анализа установлена эффективность ингаляционного введения экзогенного сурфактанта при тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у беременных и родильниц в сочетании с рекомендуемой комплексной терапией. При использо-

- **Таблица 4.** Результаты применения сурфактант-терапии при неинвазивной вентиляции легких в исследуемых группах
- **Table 4.** The results of the use of surfactant therapy in non-invasive ventilation of the lungs in the study groups

Исследуемые параметры	СТ на этапе НВЛ (n = 16)	без СТ с НВЛ (n = 35)	p
PO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст., исходно, M [25–75]	144,4 [120–172]	205,6 [162–245]	<0,001
PO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст., на 5-е сут., M [25–75]	198,2 [157–209]	167,7 [126–210]	0,403
PO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст., на 10-е сут., M [25–75]	257,0 [183–272]	195,3 [188–235]	0,047
Переведены на ИВЛ, n (%)	2 (12,5%)	8 (22,9%)	0,566
К/дней в ОРИТ, n (%)	14,7 [12–19]	17,4 [14–21]	0,107
Летальный исход, n (%)	2 (12,5%)	3 (8,6%)	0,832

вании сурфактант-терапии отмечалось снижение рисков перевода на ИВЛ и сокращение длительности пребывания в отделении интенсивной терапии даже у пациентов с более тяжелым течением заболевания и большей степенью поражения легких. Наиболее значимо эффективность сурфактант-терапии проявилась в более раннем ее использовании. Введение сурфактанта на этапах проведения кислородотерапии и высокопоточной оксигенации позволило обеспечить статистически значимое увеличение показателей газообмена, предотвратить проведение ИВЛ, материнскую смертность и значительно сократить количество койко-дней в реанимационном отделении. Кроме того, введение экзогенного сурфактанта способствует предотвращению дальнейшего прогрессирования легочного повреждения, что подтверждается достоверно более редким возникновением случаев спонтанного пневмомедиастинума и спонтанного пневмоторакса у пациентов с большой степенью поражения легких (КТ 3–4) как маркера тяжелого диффузного альвеолярного повреждения, что ассоциируется с более

высокими показателями интубации пациентов и летальности [20].

К сожалению, при COVID-19 мы столкнулись с невозможностью прогнозирования исхода и прогрессирования заболевания как в зависимости от исходной дыхательной недостаточности, так и от исходной степени поражения легких. Поэтому очень важно определить конкретные показания для инициации сурфактант-терапии. Наиболее эффективно максимально раннее применение СТ на этапе O₂-терапии, но в условиях пандемии и очень большого количества пациентов в отделениях интенсивной терапии, с учетом клинко-экономической эффективности как оптимальное показание для инициации СТ, можно рассмотреть появление потребности в проведении высокопоточной оксигенации. Положительные эффекты экзогенного сурфактанта, особенно более раннее его использование, можно объяснить не только его возможностью предотвращать ателектазирование альвеол и обеспечивать мукоцилиарный транспорт, но и способностью ингибировать инвазию респираторных вирусов в эпителиальные клетки, усиливать поглощение патогенов фагоцитами и регулировать функции иммунных клеток [12, 22].

Выводы

Использование сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у беременных и родильниц на фоне проводимой комплексной терапии способствует предотвращению дальнейшего повреждения легких и снижению рисков проведения искусственной вентиляции легких. При раннем использовании экзогенного сурфактанта, на этапах стандартной кислородотерапии или высокопоточной оксигенации быстрее купируется гипоксемия, сокращаются сроки пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и улучшается выживаемость. 

Поступила / Received 18.02.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2022
 Принята в печать / Accepted 12.03.2022

Список литературы / References

1. Tekbali A., Grünebaum A., Saraya A., McCullough L., Bornstein E., Chervenak F.A. Pregnant vs nonpregnant severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and coronavirus disease 2019 hospital admissions: the first 4 weeks in New York. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):126–127. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.012>.
2. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L., Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):127–132. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>.
3. Wu X., Sun R., Chen J., Xie Y., Zhang S., Wang X. Radiological findings and clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 pneumonia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):58–63. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13165>.
4. Blitz M.J., Grünebaum A., Tekbali A., Bornstein E., Rochelson B., Nimaroff M., Chervenak F.A. Intensive care unit admissions for pregnant and nonpregnant women with coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):290–291. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.004>.
5. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>.
6. Nana M., Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clin Med (Lond).* 2021;21(5):446–450. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0503>.
7. Takemoto M.L.S., Menezes M.O., Andreucci C.B., Nakamura-Pereira M., Amorim M.M.R., Katz L., Knobel R. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(1):154–156. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13300>.
8. Ellington S., Strid P., Tong V.T., Woodworth K., Galang R.R., Zambrano L.D. et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769–775. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1>.
9. Wang A.M., Berry M., Moutos C.P., Omere C., Clark S.M., Harirah H.M. et al. Association of the Delta (B.1.617.2) Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) With Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2021;138(6):838–841. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004595>.
10. Seasey A.R., Blanchard C.T., Arora N., Battarbee A.N., Casey B.M., Dionne-Odom J. et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta

- (B.1.617.2) Variant. *Obstet Gynecol.* 2021;138(6):842–844. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004607>.
11. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2020;(12):44–52. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2020;(12):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>.
 12. Баутин А.Е., Аптекар В.В., Лапшин К.Б., Семенов А.П., Минеева Е.В., Анохина Н.А. и др. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Трансляционная медицина.* 2020;(6):55–64. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64>. Bautin A.E., Aptekar V.V., Lapshin K.B., Semenov A.P., Mineeva E.V., Anokhina N.A. et al. Exogenous surfactant in the treatment of severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus. *Translational Medicine.* 2020;(6):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64>.
 13. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник.* 2020;(2):50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal.* 2020;(2):50–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>.
 14. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I). *Общая реаниматология.* 2014;(4):51–73. Режим доступа: <https://www.reanimatology.com/rmt/article/viewFile/1412/847>. Rozenberg O.A. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part I). *Obshchaya Reanimatologiya.* 2014;(4):51–73. (In Russ.) Available at: <https://www.reanimatology.com/rmt/article/viewFile/1412/847>.
 15. Ochs M., Timm S., Elezurtaj S., Horst D., Meinhardt J., Heppner F.L. et al. Collapse induration of alveoli is an ultrastructural finding in a COVID-19 patient. *Eur Respir J.* 2021;57(5):2004165. <https://doi.org/10.1183/13993003.04165-2020>.
 16. Busani S., Dall'Ara L., Tonelli R., Clini E., Munari E., Venturelli S. et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620951043. <https://doi.org/10.1177/1753466620951043>.
 17. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299–1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>.
 18. Военнов О.В., Загребов В.И., Бояринов Г.А., Гераскин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). *Медицинский альманах.* 2020;(3):15–26. Режим доступа: <https://medalmanac.ru/2020/10/01/%e2%84%96-3-64-2020/>. Voennov O.V., Zagrebov V.I., Boyarinov G.A., Geraskin V.A., Boyarinova L.V. Mechanism of Pulmonary injury development in patients with new coronavirus infection (literature review). *Medical Almanac.* 2020;(3):15–26. (In Russ.) Available at: <https://medalmanac.ru/2020/10/01/%e2%84%96-3-64-2020/>.
 19. Fani K., Ghahremani M., Fathi M., Massoudi N., Tavana S., Noorae N. et al. The Effect of Exogenous Surfactant on Moderate and Severe Stages of COVID-19 Induced ARDS: The Pilot Study of a Clinical Trial. *Iran J Pharm Res.* 2021;20(3):553–559. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904008>.
 20. Лестева Н.А., Адиева Е.В., Лесина С.С., Айбазова М.И., Абрамов К.Б., Себелев К.И., Кондратьев А.Н. Пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии. Клинические наблюдения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021;(3):23–29. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29>. Lesteva N.A., Adieva E.V., Lesina S.S., Aibazova M.I., Abramov K.B., Sebelev K.I., Kondratiev A.K. COVID-19 Pneumonia Pneumomediastinum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2021;(3):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29>.
 21. Tosta E. The seven constitutive respiratory defense barriers against SARS-CoV-2 infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e04612021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0461-2021>.
 22. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А., Швечкова М.В., Мерзоева З.М., Трушенко Н.В. и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>. Bautin A.E., Avdeev 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. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;(9):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
 23. Heching M., Lev S., Shitenberg D., Dicker D., Kramer M.R. Surfactant for the Treatment of ARDS in a Patient with COVID-19. *Chest.* 2021;160(1):e9–e12. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.028>.
 24. Koumbourlis A.C., Motoyama E.K. Lung Mechanics in COVID-19 Resemble Respiratory Distress Syndrome, Not Acute Respiratory Distress Syndrome: Could Surfactant Be a Treatment? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(4):624–626. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1471LE>.
 25. Bhatt R.M., Clark H.W., Girardis M., Busani S. Exogenous pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS. The similarities to neonatal RDS suggest a new scenario for an 'old' strategy. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e000867. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000867>.
 26. Швечкова М.В., Кукарская И.И., Марченко Р.Н., Кураченко И.И., Ахматгареев В.В., Кукарская Е.А., Швечкова А.С. Опыт применения сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациенток акушерского профиля. *Ремедиум.* 2020;(11–12):42–47. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-surfaktant-terapiipri-pnevmonii-assotsirovannoy-s-covid-19-u-patsientok-akusherskogo-profila>. Shvechkova M.V., Kukarskaya I.I., Marchenko R.N., Kurachenko I.I., Achmatgaraev V.V., Kukarskaya E.A., Shvechkova A.S. Experience of using surfactant therapy for pneumonia associated with COVID-19 of obstetric patients. *Remedium.* 2020;(11–12):42–47. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-surfaktant-terapiipri-pnevmonii-assotsirovannoy-s-covid-19-u-patsientok-akusherskogo-profila>.

Информация об авторах:

Швечкова Марина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; доцент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клиничко-лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0001-6078-3690>; smv911@yandex.ru

Кукарская Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клиничко-лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; главный врач, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>; kukarskay@mail.ru

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>; abautin@mail.ru

Легалова Татьяна Владимировна, к.м.н., заместитель главного врача, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7510-3619>; 0201tusa@rambler.ru

Марченко Роман Николаевич, заведующий акушерским отделением, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; vrach08@rambler.ru

Швечкова Арина Сергеевна, студент, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; shvechkova1703@gmail.com

Кукарская Екатерина Юрьевна, врач – акушер-гинеколог, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; kukarskaiaekat@mail.ru

Яковлева Елена Александровна, врач – акушер-гинеколог, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; danelial@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Shvechkova, Cand. Sci. (Med.), Head of Intensive Care Department, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6078-3690>; smv911@yandex.ru

Irina I. Kukarskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Chief Medical Officer, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>; kukarskay@mail.ru

Andrei E. Bautin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>; abautin@mail.ru

Tatiana V. Legalova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7510-3619>; 0201tusa@rambler.ru

Roman N. Marchenko, Head of Obstetric Department, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; vrach08@rambler.ru

Arina S. Shvechkova, Student, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; shvechkova1703@gmail.com

Ekaterina U. Kukarskaya, Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; kukarskaiaekat@mail.ru

Elena A. Yakovleva, Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; danielial@mail.ru

Астенический синдром у школьников Тывы с различным онлайн-поведением в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19

Л.С. Эверт^{1,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>, lidiya_evert@mail.ru

Н.Ю. Гришкевич², <https://orcid.org/0000-0002-8643-201X>, grishkevitch@mail.ru

Ю.Р. Костюченко¹, <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>, axmeldinova@mail.ru

С.С. Серен-оол⁴, ssayana1977@mail.ru

С.А. Бахшиева², <https://orcid.org/0000-0002-2709-8373>, s.bahshieva@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

³ Медико-психолого-социальный институт Хакасского государственного университета имени Н.Ф. Катанова; 655017, Россия, Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1

⁴ Республиканская детская больница; 667000, Россия, Кызыл, ул. Кечил-оола, д. 2б

Резюме

Введение. Актуальной проблемой во многих странах мира является рост связанных с патологическим использованием интернета коморбидных заболеваний и состояний, в т. ч. функциональных соматических расстройств, в число которых входит астенический синдром.

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости астенического синдрома у школьников Тывы с различным онлайн-поведением в период пандемии коронавируса.

Материалы и методы. Методом случайных выборок обследовано 1 148 подростков в возрасте 11–18 лет, из них 535 (46,6%) мальчиков и 613 (53,4%) девочек. Вид онлайн-поведения определяли по шкале интернет-зависимости Чена (CIAS). Наличие астенического синдрома оценивали по скрининговой анкете, частоту встречаемости анализировали во всей выборке обследованных, а также в группах сравнения, сформированных по полу: 1-я группа – мальчики (n = 535), 2-я группа – девочки (n = 613), возрасту: 1-я группа – 11–14 лет (м + д) (n = 837) и 2-я группа – 15–18 лет (м + д) (n = 311), виду онлайн-поведения: 1-я группа – с адаптивным использованием интернета, 2-я группа – с неадаптивным использованием интернета, 3-я группа – с патологическим использованием интернета и виду интернет-зависимости. Данные обработаны в программе «Statistica 12».

Результаты. Частота адаптивного использования интернета составила 37,0%, неадаптивного – 49,9% и патологического – 13,1% в общей выборке обследованных. Контент-структура онлайн-поведения тувинских школьников включает наличие игровой интернет-зависимости у 4,4% обследованных, зависимости от социальных сетей – у 12,5%, смешанной интернет-зависимости – у 2,4% и недифференцированной – у 5,0%. Частота астенического синдрома составляет 12,2% всех обследованных. Чаще встречается у девочек, чаще в младшей возрастной группе. Отличительная особенность дезадаптивных видов онлайн-поведения – их более выраженная ассоциация с астеническим синдромом.

Выводы. Сравнительный анализ групп с различной контент-структурой интернет-зависимости (игровой, смешанной, недифференцированной и зависимости от социальных сетей) выявил более выраженную ассоциацию последних с наличием астенического синдрома. Более выраженная ассоциация астенического синдрома у школьников с дезадаптивным онлайн-поведением свидетельствует о негативном воздействии компьютера и интернета на организм и обосновывает необходимость персонализированного подхода к данному контингенту интернет-пользователей для предупреждения развития и прогрессирующего течения астенического синдрома.

Ключевые слова: школьники, астенический синдром, онлайн-поведение, интернет-зависимость

Для цитирования: Эверт Л.С., Гришкевич Н.Ю., Костюченко Ю.Р., Серен-оол С.С., Бахшиева С.А. Астенический синдром у школьников Тывы с различным онлайн-поведением в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(4):75–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-75-81>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Asthenic syndrome in you students with different online-behaviors during the pandemic of new coronavirus infection COVID-19

Lidiya S. Evert^{1,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>, lidiya_evert@mail.ru

Natalia Yu. Grishkevich², <https://orcid.org/0000-0002-8643-201X>, grishkevitch@mail.ru

Yuliya R. Kostyuchenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>, axmeldinova@mail.ru

Sayana S. Seren-ool⁴, ssayana1977@mail.ru

Svetlana A. Bakhshieva², <https://orcid.org/0000-0002-2709-8373>, s.bahshieva@mail.ru

¹ Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russia

³ Medical-Psychological-Social Institute of the Khakass State University named after N.F. Katanova; 92, Bldg. 1, Lenin St., Abakan, 655017, Russia

⁴ Republican Children’s Hospital; 2b, Kechil-oola St., Kyzyl, 667000, Russia

Abstract

Introduction. An urgent problem in many countries of the world is the growth of comorbid diseases and conditions associated with the pathological use of the Internet, including functional somatic disorders, which include asthenic syndrome.

Purpose of the study. To study the frequency of occurrence of asthenic syndrome schoolchildren with different online behavior during the coronavirus pandemic.

Materials and methods. The method of random sampling was used to examine 1 148 adolescents at the age of 11–18 years, of which 535 (46.6%) were boys and 613 (53.4%) were girls. The frequency of occurrence was analyzed in the entire sample of the surveyed, as well as in the comparison groups, formed by gender: 1 gr. – boys (n = 535), 2 gr. – girls (n = 613), age: 1 gr. – 11–14 years old (m + d) (n = 837) and 2 gr. – 15–18 years old (m + d) (n = 311), type of online behavior: 1 gr. – with adaptive use of the Internet, 2 gr. – with maladaptive internet use, 3 gr. – with pathological use of the Internet and type of Internet addiction.

Results. The frequency of adaptive use of the Internet was 37.0%, with maladaptive – 49.9% and with pathological – 13.1% of the total sample of the surveyed. The content structure of the online behavior of Tuvan schoolchildren includes the presence of a game Internet addiction in 4.4% of the surveyed, dependence on social networks – in 12.5%, mixed IA – in 2.4% and undifferentiated IA – in 5.0%. The frequency of asthenic syndrome is 12.2% of all surveyed.

Conclusion. A more pronounced association of asthenic syndrome in schoolchildren with maladaptive online behavior indicates the negative impact of the computer and the Internet on the body and justifies the need for a personalized approach to these contingents.

Keywords: schoolchildren, asthenic syndrome, online behavior, Internet addiction

For citation: Evert L.S., Grishkevich N.Yu., Kostyuchenko Yu.R., Seren-ool S.S., Bakhshieva S.A. Asthenic syndrome in Tuvan schoolchildren with different online-behaviors during the pandemic of the novel coronavirus COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):75–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-75-81>

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

ВВЕДЕНИЕ

Астенический синдром (АС) – один из клинических вариантов функциональных соматических расстройств у детей и подростков, часто встречающийся в практике врачей различного профиля и являющийся актуальной проблемой современной медицины [1–3]. Это психопатологический синдром, характеризующийся состоянием общей слабости, выраженной истощаемости, раздражительности, нарушением внимания и памяти, симптомами психической неустойчивости, вегетативными нарушениями, расстройствами сна [4, с. 233–263; 5, 6]. Другими характерными проявлениями астении у детей являются изменения в поведении, реагировании, эмоциональном контроле [7].

В современных условиях наблюдается значительная распространенность проявлений астении среди населения. Все чаще это состояние стало встречаться у детей и подростков. Распространенность астении (астенических состояний) у детей широко варьирует в зависимости от региона проживания, социально-экологических условий и используемых диагностических критериев [8, 9].

Причины астенических состояний у детей разнообразны. Нередко развитие астении связано с напряженным ритмом жизни, снижением стойкости к стрессу

в условиях дефицита времени, переизбытком информации. Наиболее часто астенические состояния возникают как следствие органических нарушений ЦНС (церебратенические состояния), в силу соматических причин (соматическая астенизация), под влиянием стрессовых факторов (психогенная астения) [10].

Астения может сопровождать различные заболевания (соматические, неврологические, инфекционные, психические), а также развиваться у здоровых детей при определенных обстоятельствах. Серьезным вызовом здоровью и жизни населения многих стран мира в течение последних двух лет (2020–2021 гг.) стала пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, значительно нарушившая нормальную деятельность во всем мире [11–13]. Несмотря на меньшую подверженность и более легкое течение данной инфекции у большинства детей и подростков, сам факт заболевания их родных и близких (нередко с трагическим исходом), вынужденная социальная изоляция, особенности дистанционного обучения – все это способствует развитию у детей психоэмоционального стресса, тревоги, нервно-психического напряжения и психогенной астении [14–17]. Результаты исследования М.Р. Лин 2020 г. продемонстрировали рост интернет-зависимости у школьников Тайваня в период пандемии COVID-19 до 24,4% [13].

Все большей проблемой во всех странах мира становится рост связанных с патологическим использованием интернета коморбидных заболеваний и состояний, в т. ч. функциональных соматических расстройств, значительную долю которых составляют астенические состояния [18–21]. Наличие астении отрицательно сказывается на качестве жизни, негативно влияет на школьную успеваемость, поведение и социальную адаптацию подростков [22–25].

Все сказанное выше послужило обоснованием необходимости проведения нашего исследования, целью которого было изучение частоты встречаемости астенического синдрома у школьников Тывы с различным онлайн-поведением в период пандемии коронавируса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были случайные выборки тувинских школьников 11–18 лет (мальчиков и девочек), учащихся 8 общеобразовательных учебных заведений г. Кызыла – административного центра Республики Тыва. Скрининг проводился с декабря 2020 г. по май 2021 г. Общее число обследованных составило 1 148 человек (средний возраст $13,7 \pm 1,6$), из них 535 (46,6%) мальчиков и 613 (53,4%) девочек. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ МПС и поддержано грантом РФФИ (№18-29-22032/20).

В программу первичного скрининга было включено анкетирование школьников по 4 опросникам. Наличие астенического синдрома оценивали по авторской скрининговой анкете, созданной профессором С.Ю. Терещенко. Критерием наличия АС была сумма баллов, присвоенная вопросам соответствующего раздела данной анкеты; ≥ 10 баллов, при величине суммы баллов менее 10 делали вывод об отсутствии АС.

Вид онлайн-поведения верифицировали с использованием международно принятой шкалы интернет-зависимости Чена (CIAS) [26], адаптированной В.Л. Малыгиным и К.А. Феклисовым [27]. В качестве критериев наличия патологического использования интернета (ППИ) или интернет-зависимости принимали значения суммарного CIAS-балла по шкале Чена ≥ 65 баллов; если величина данного показателя соответствовала диапазону 27–42 балла констатировали отсутствие интернет-зависимости или адаптивное пользование интернета (АПИ), показатель суммарного CIAS-балла, входящий в диапазон 43–64 балла, свидетельствовал о наличии неадаптивного пользования интернета (НПИ).

Анализ контент-структуры онлайн поведения у подростков проводился с использованием русскоязычной версии опросника для оценки игровой зависимости “Game Addiction Scale for Adolescents” [28] и опросника зависимости от социальных сетей “The Social Media Disorder Scale” [29]. В структуре потребляемого контента выделяли следующие виды: игровую зависимость, зависимость от социальных сетей, смешанную интернет-зависимость (наличие одновременно игровой зависимости и зависимости от социальных сетей) и недифференцированную интернет-зависимость (подростки с ИЗ, под-

твержденной величиной суммарного CIAS-балла по шкале Чена ≥ 65 , не имеющие игровой зависимости, зависимости от социальных сетей, но с преобладанием других видов онлайн-деятельности).

Анализ частоты встречаемости АС проведен в целом во всей выборке обследованных, а также в группах сравнения, сформированных *по полу*: 1-я группа – мальчики ($n = 535$), 2-я группа – девочки ($n = 613$), *возрасту*: 1-я группа – 11–14 лет (м + д) ($n = 837$) и 2-я группа – 15–18 лет (м + д) ($n = 311$) и *виду онлайн-поведения*: 1-я группа – с АПИ, 2-я группа – с НПИ, 3-я группа – с ППИ (с ИЗ). С учетом особенностей контент-структуры онлайн-поведения обследованных школьников сравнительный анализ проведен также в следующих подгруппах: 1-я группа – с игровой зависимостью, 2-я группа – с зависимостью от социальных сетей, 3-я группа – со смешанной ИЗ и 4-я группа – с недифференцированной интернет-зависимостью.

Полученные данные обработаны методами непараметрической статистики в программе «Statistica 12» for Windows (StatSoft Inc., США). Доверительный интервал для % доли рассчитывался по методу Уилсона (Wilson) с использованием онлайн-калькулятора. Уровень значимости различий (p) для бинарных признаков при попарном сравнении двух независимых групп оценивался по критерию χ^2 Пирсона (chi-square Pearson). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Формой представления полученных результатов были: % доля, границы доверительного интервала (ДИ, %), абсолютное значение критерия χ^2 Pearson и статистическая значимость различий (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 1 148 обследованных 425 (37,0%) характеризовались адаптивным пользованием интернета (АПИ), у 573 (49,9%) подростков было верифицировано неадаптивное пользование интернетом (НПИ) и 150 (13,1%) обследованных отличались патологическим использованием интернета (ППИ) или интернет-зависимостью (ИЗ). Частота встречаемости ППИ (ИЗ) по результатам данного исследования оказалась значительно выше аналогичного показателя школьников г. Красноярска (6,8%), обследованных нами ранее в январе – мае 2019 г., у тувинских школьников АПИ регистрировалось реже (37,0%), чем у красноярских (50,6%), соотношение НПИ в обоих регионах было сопоставимым (49,9% и 42,6%) [19]. Контент-структура онлайн-поведения обследованных школьников включала наличие игровой зависимости у 4,4% (51/1148, ДИ = 3,4–5,8), зависимости от социальных сетей – у 12,5% (144/1148, ДИ = 10,8–14,6), смешанной ИЗ – у 2,4% (28/1148, ДИ = 1,7–3,5) и недифференцированной ИЗ – у 5,0% (57/1148, ДИ = 3,9–6,4).

Частота встречаемости АС во всей выборке обследованных школьников Тывы составила 12,2% (140/1148, ДИ = 10,4–14,2%). Астенический синдром встречался у 5,8% мальчиков (31/535, ДИ = 4,1–8,1%) и 17,8% девочек (109/613, ДИ = 15,0–21,0%), различия между сравниваемыми группами были статистически значимыми ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 38,3$).

● **Таблица 1.** Частота встречаемости астенического синдрома у школьников Тывы различных возрастно-половых групп
 ● **Table 1.** Frequency of occurrence of asthenic syndrome in schoolchildren of Tuva of different age and sex groups

Возрастно-половые группы	Частота встречаемости АС		Всего (n = 1148)	
	абс.	% (ДИ)	абс.	%
1-я группа. Мальчики 11-14 лет	29	7,5 (5,3-10,6)	387	100,0
2-я группа. Девочки 11-14 лет	82	18,2 (14,9-22,1)	450	100,0
3-я группа. Мальчики 15-18 лет	2	1,3 (0,4-4,8)	148	100,0
4-я группа. Девочки 15-18 лет	27	16,6 (11,6-23,0)	163	100,0
p1-2 (χ^2)	<0,0001 (20,82)			
p3-4 (χ^2)	<0,0001 (21,23)			

Мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости АС у подростков различных возрастных групп. Установлено, что астенический синдром регистрировался чаще в младшей возрастной группе (11-14 лет) – у 13,3% (111/837, ДИ = 11,1-15,7%) в сравнении со старшей (15-18 лет) – 9,3% (29/311, ДИ = 6,6-13,1%; $p = 0,0700$; $\chi^2 = 3,28$).

Данные о частоте встречаемости АС в различных возрастно-половых группах тувинских школьников представлены в *табл. 1*.

Как следует из *табл. 1*, более частой встречаемостью АС в возрастной группе 11-14 лет отличались девочки в сравнении с мальчиками. Аналогичная ситуация была и в старшей возрастной группе: у девочек 15-18 лет АС регистрировался чаще, чем у мальчиков.

В результате проведенного нами исследования и сравнительного анализа полученных данных установлена значительно большая частота встречаемости АС в группах с неадаптивным и патологическим и в целом дезадаптивным (НПИ + ППИ) использованием интернетом, что иллюстрирует *рисунок*.

Аналогичная закономерность (более выраженная ассоциация одного из видов функциональных соматических расстройств – рецидивирующих головных болей с дезадаптивным онлайн-поведением – с ППИ и НПИ) выявлена нами и на выборке красноярских школьников [30].

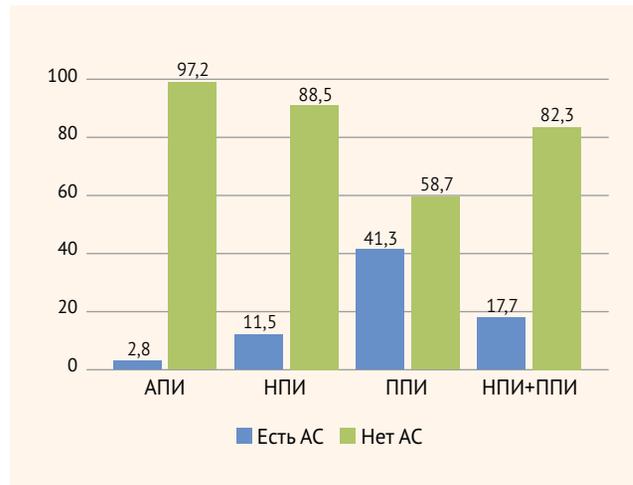
Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости АС у школьников Тывы в зависимости от потребляемого ими контента представлены в *табл. 2*.

Установлено, что наличие игровой, смешанной, недифференцированной ИЗ и зависимости от социальных сетей ассоциировалось со статистически значимо большей частотой встречаемости астенического синдрома у данного контингента школьников (*табл. 2*).

По результатам выполненного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Выявлены особенности онлайн-поведения у 1 148 школьников 11-18 лет г. Кызыла: адаптивное

● **Рисунок.** Частота встречаемости АС в группах тувинских школьников с различными видами онлайн-поведения*
 ● **Figure.** Frequency of occurrence of AS in groups of Tuvan schoolchildren with various types of online behavior**.



* В % 1-я группа – АПИ, 2-я группа – НПИ, 3-я группа – ППИ, 4-я группа – НПИ + ППИ; статистическая значимость различий по критерию χ^2 Пирсона (p): p1-2 < 0,0001, $\chi^2 = 25,6$; p1-3 < 0,0001, $\chi^2 = 116,6$; p2-3 < 0,0001, $\chi^2 = 72,5$; p1-4 < 0,0001, $\chi^2 = 55,3$; ** In % 1 gr. – АИУ, 2 gr. – ИИУ, 3 gr. – ПИУ, 4 gr. – ИИУ + ПИУ; statistical significance of differences according to Pearson χ^2 test (p): p1-2 < 0,0001, $\chi^2 = 25,6$; p1-3 < 0,0001, $\chi^2 = 116,6$; p2-3 < 0,0001, $\chi^2 = 72,5$; p1-4 < 0,0001, $\chi^2 = 55,3$

● **Таблица 2.** Частота встречаемости астенического синдрома у школьников Тывы с различной контент-структурой интернет-зависимого поведения
 ● **Table 2.** Frequency of occurrence of asthenic syndrome in schoolchildren of Tuva with different content-structure of Internet-dependent behavior

Группы	Частота встречаемости АС		Всего (n = 1148)	
	абс.	% (ДИ)	абс.	%
1-я группа с игровой ИЗ 2-я группа без игровой ИЗ	18 122	35,3 (23,6-49,0) 11,1 (9,4-13,1)	51 1097	100,0 100,0
p1-2 (χ^2)	< 0,0001 (26,6)			
1-я группа с зависимостью от социальных сетей 2-я группа без зависимости от социальных сетей	49 91	34,0 (26,8-42,1) 9,1 (7,4-11,0)	144 1004	100,0 100,0
p1-2 (χ^2)	< 0,0001 (73,3)			
1-я группа со смешанной ИЗ 2-я группа без смешанной ИЗ	11 129	39,3 (23,6-57,6) 11,5 (9,8-13,5)	28 129	100,0 100,0
p1-2 (χ^2)	< 0,0001 (19,7)			
1-я группа с недифференцированной интернет-зависимостью 2-я группа без недифференцированной интернет-зависимости	18 44	31,6 (21,0-44,5) 47,3 (37,5-57,4)	57 93	100,0 100,0
p1-2 (χ^2)	0,0575 (3,61)			

использование интернета характерно для 37,0% всех обследованных, неадаптивное – для 49,9% и патологическое (интернет-зависимое) – для 13,1%.

2. Контент-структура онлайн-поведения туvinских школьников включает наличие игровой зависимости у 4,4% обследованных, зависимости от социальных сетей – у 12,5%, смешанной интернет-зависимости – у 2,4% и недифференцированной ИЗ – у 5,0%.

3. Астенический синдром регистрируется у 12,2% всей выборочной популяции обследованных туvinских школьников. АС чаще характерен для девочек (17,8%), чем мальчиков (5,8%). В обеих возрастных группах большей встречаемостью АС отличаются девочки. Имеет место тенденция к большей встречаемости АС в младшей возрастной группе (13,3%) в сравнении со старшей (9,3%).

4. Все дезадаптивные виды онлайн-поведения (НПИ, ППИ и НПИ+ППИ) у школьников ассоциированы с достоверно большей частотой встречаемости у них астенического синдрома.

5. Наличие игровой, смешанной, недифференцированной интернет-зависимости и зависимости от социальных сетей ассоциируется со значительно большей частотой встречаемости астенического синдрома у данного контингента школьников.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наличие функциональных соматических расстройств (в нашем исследовании – это астенический синдром) у школьников с дезадаптивным (патологическим и неадаптивным) онлайн-поведением свидетельствует о неблагоприятном воздействии компьютера и интернета на здоровье подростков – интернет-пользователей, а в случае несвоевременной диагностики и отсутствия коррекции патологических изменений, обусловленных астенией, может привести к их прогрессированию и формированию хронической психосоматической патологии. Все это свидетельствует о целесообразности и необходимости персонализированного подхода к подросткам с дезадаптивным онлайн-поведением для ранней диагностики и предупреждения функциональных соматических расстройств и их трансформации в хронические формы психосоматической патологии, что особенно актуально в условиях неблагоприятной социально-экономической обстановки, в т. ч. в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Поступила / Received 25.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2022

Принята в печать / Accepted 15.02.2022



Список литературы / References

- Захарова И.Н., Творогова Т.М., Пшеничникова И.И., Сгибнева А.И. Астенический синдром у школьников: от риска развития до диагностики и лечения. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(1):76–83. Режим доступа: <https://pediatria.orscience.ru/2658-6630/article/view/71112>. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Pshenichnikova I.I., Sgibneva A.I. Asthenic syndrome in schoolchildren: from the risk of development to diagnosis and treatment. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(1):76–83. (In Russ.) Available at: <https://pediatria.orscience.ru/2658-6630/article/view/71112>.
- Львова О.А., Шалькевич Л.В., Родцевич О.Г., Филипович Е.К. Астенические состояния в детском возрасте. Минск; 2014. 34 с. Lvova O.A., Shal'kevich L.V., Rodtsevich O.G., Filipovich E.K. *Asthenic conditions in childhood*. Минск; 2014. 34 p. (In Russ.)
- Панков Д.Д., Панкова Т.Б., Ковригина Е.С., Ключникова И.В. Диагностика астенического синдрома школьников и методы его коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(3):45–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Diagnostika_astenicheskogo_sindroma_u_shkolnykh_i_metody_ego_korrekcii/. Pankov D.D., Pankova T.B., Kovrigina E.S., Kliuchnikova I.V. Diagnosis and treatment of pupils with the asthenic syndrome. *RMJ. Medical Review*. 2019;(3):45–50. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Diagnostika_astenicheskogo_sindroma_u_shkolnykh_i_metody_ego_korrekcii/.
- Новикова В.П., Гурова М.М. Особенности развития и клинического течения астенического расстройства в педиатрической практике. В: Балуква Е.В., Болдуева С.А., Гурова М.М., Новикова В.П., Оганезова И.А., Сметанников П.Г. и др. *Астенические расстройства в терапевтической практике*. СПб; 2011. 287 с. Novikova V.P., Gurova M.M. Features of the development and clinical course of asthenic disorder in pediatric practice. In: Balukova E.V., Boldueva S.A., Gurova M.M., Novikova V.P., Oganezova I.A., Smetannikov P.G. et al. *Asthenic disorders in therapeutic practice*. St Petersburg; 2011. 287 p. (In Russ.)
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *РМЖ*. 2016;(13):824–829. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Astenicheskii_sindrom_v_praktike_nevrologa_i_semeynogo_vracha/. Kotova O.V., Akarachkova E.S. Asthenic syndrome in the practice of a neurologist and family doctor. *RMJ*. 2016;(13):824–829. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Astenicheskii_sindrom_v_praktike_nevrologa_i_semeynogo_vracha/.
- Лебедев М.А., Палатов С.Ю. Характеристика астенических расстройств у подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;(7):29–31. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/7/031997-7298201376>. Lebedev M.A., Palatov S.Yu. Characteristics of asthenic disorders in adolescents. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;(7):29–31. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/7/031997-7298201376>.
- Шалькевич Л.В., Малаш А.В. Астения в педиатрической практике: взгляд невролога. *Медицинские новости*. 2016;(9):5–9. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7750>. Shal'kevich L.V., Malash A.V. Asthenia in pediatric practice from the neurologist's standpoint. *Meditsinskie Novosti*. 2016;(9):5–9. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7750>.
- Родионова Е.Ю., Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. Клинико-психофизиологические особенности и терапия астенических расстройств у девушек-подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;(4):68–70. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2017/4/1199772982017041068>. Rodionova E.Yu., Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A. Clinical and physiological characteristics and therapy asthenic disorders in adolescent girls. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;(4):68–70. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2017/4/1199772982017041068>.
- Clayborne Z.M., Varin M., Colman I. Systematic Review and Meta-Analysis: Adolescent Depression and Long-Term Psychosocial Outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;58(1):72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.07.896>.
- Немкова С.А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей. *РМЖ*. 2016;(6):368–372. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennye_principy_lecheniya_postinfekcionnyhastenicheskikh_sostoyaniy_u_detey/#ixzz73UDiF4Du. Nemkova S.A. Modern approaches to post-infectious asthenia treatment in children and adolescents. *RMJ*. 2016;(6):368–372. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennye_principy_lecheniya_postinfekcionnyhastenicheskikh_sostoyaniy_u_detey/#ixzz73UDiF4Du.
- Pandya A., Lodha P. Social Connectedness, Excessive Screen Time During COVID-19 and Mental Health: A Review of Current Evidence. *Front Hum Dyn*. 2021;3:684137. <https://doi.org/10.3389/fhumd.2021.684137>.
- Холин А.А., Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Холина Е.А., Заваденко А.Н., Хонджарян Г.Ш. Особенности неврологических проявлений COVID-19 у детей и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;(9):114–120. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091114>. Kholin A.A., Zavadenko N.N., Nesterovskiy Yu.E., Kholina E.A., Zavadenko A.N., Khondkaryan G.Sh. Features of the neurological manifesta-

- tations of the COVID-19 in children and adults. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;(9):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091114>.
13. Lin M.P. Prevalence of Internet Addiction during the COVID-19 Outbreak and Its Risk Factors among Junior High School Students in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2):8547. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228547>.
 14. Xu W., Li X., Dozier M., He Y., Kirolos A., Lang Z. et al. What is the evidence for transmission of COVID-19 by children in schools? A living systematic review. *UNCOVER. J Glob Health*. 2020;10(2):021104. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.021104>.
 15. Zijlmans J., Teela L., van Ewijk H., Klip H., van der Mheen M., Ruisch H. et al. Mental and Social Health of Children and Adolescents With Pre-existing Mental or Somatic Problems During the COVID-19 Pandemic Lockdown. *Front Psychiatry*. 2021;12:692853. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.692853>.
 16. Luijten M.A.J., van Muilekom M.M., Teela L., Polderman T.J.C., Terwee C.B., Zijlmans J. et al. The impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on mental and social health of children and adolescents. *Qual Life Res*. 2021;30(10):2795–2804. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02861-x>.
 17. Золотовская И.А., Шацкая Р.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;(4):25–30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104125>.
 18. Zolotovskaya I.A., Shatskaya R.R., Davydkin I.L., Shavlovskaya O.A. Post-COVID-19 asthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;(4):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104125>.
 19. Bohman H., Läftman S.B., Cleland N., Lundberg M., Päären A., Jonsson U. Somatic symptoms in adolescence as a predictor of severe mental illness in adulthood: a long-term community-based follow-up study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2018;(12):42. <https://doi.org/10.1186/s13034-018-0245-0>.
 20. Essays U.K. Internet addiction among adolescents. November 2018. Available at: <https://www.ukessays.com/essays/techno-loggy/internet-addiction-among-adolescents.php?vref=1>.
 21. Calvete E., Gamez-Guadix M., Cortazar N. Mindfulness facets and problematic Internet use: A six-month longitudinal study. *Addict Behav*. 2017;72:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.03.018>.
 22. Bozzola E., Spina G., Ruggiero M., Vecchio D., Caruso C., Bozzola M. et al. Media use during adolescence: the recommendations of the Italian Pediatric Society. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):149. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0725-8>.
 23. Гречко Т.Ю., Васильева Ю.Е. Значение выявления астении при оценке психического и соматического здоровья студентов, проблемы терапии. *Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии*. 2014;(38):10–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-vyyavleniya-astenii-pri-otsenke-psihicheskogo-i-somaticheskogo-zdorovya-studentov-problemy-terapii>.
 24. Grechko T.Yu., Vasileva Ju.E. The importance of finding asthenia when assessing the somatic and mental health of students, maintenance. *Lichnost, Semya i Obshchestvo: Voprosy Pedagogiki i Psichologii*. 2014;(38):10–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-vyyavleniya-astenii-pri-otsenke-psihicheskogo-i-somaticheskogo-zdorovya-studentov-problemy-terapii>.
 25. Шакирова И.Н., Дюкова Г.М. Астения – междисциплинарная проблема. *Трудный пациент*. 2012;(5):14–16. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/articles/416/>.
 26. Shakirova I.N., Dyukova G.M. Asthenia – an interdisciplinary problem. *Trudnyj Pacient*. 2012;(5):14–16. (In Russ.) Available at: <https://t-pacient.ru/articles/416/>.
 27. Cozzi G., Minute M., Skabar A., Pirrone A., Jaber M., Neri E. et al. Somatic symptom disorder was common in children and adolescents attending an emergency department complaining of pain. *Acta Paediatr*. 2017;106(4):586–593. <https://doi.org/10.1111/apa.13741>.
 28. Немкова С.А., Семенов Д.В., Петрова Е.А., Савченко Д.В., Заваденко Н.Н., Возвышаева М.Ю. Возможности лечения вегетативных, когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с астеническим синдромом при использовании препарата Рекогнан (Цитиколин). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;(7):27–34. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2019/7/1199772982019071027>.
 29. Nemkova S.A., Semenov D.V., Petrova E.A., Savchenko D.V., Zavadenko N.N., Vozvyshaeva M.Yu. Current treatment options for autonomic, cognitive and emotional disorders in patients with asthenic syndrome treated with recognan (citicoline). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;(7):27–34. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2019/7/1199772982019071027>.
 30. Chen S.H., Weng L.J., Su Y.J., Wu H.M., Yang P.F. Development of a Chinese Internet Addiction Scale and Its Psychometric Study. *Chinese Journal of Psychology*. 2003;(45):279–294.
 31. Малыгин В.Л., Феклисов К.А. *Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики*. М.: МГМСУ; 2011. 32 с.
 32. Malygin V.L., Feklisov K.A. *Internet addicted behavior. Diagnostic criteria and methods*. Moscow: MGMSU; 2011. 32 p. (In Russ.)
 33. Lemmens J.S., Valkenburg P.M., Peter J. Development and validation of a Game Addiction Scale for Adolescents. *Media Psychol*. 2009;12(1):77–95. <https://doi.org/10.1080/15213260802669458>.
 34. van den Eijnden R.J.J.M., Lemmens J.S., Valkenburg P.M. The Social Media Disorder Scale. *Computers in Hum Behav*. 2016;(61):478–487. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.03.038>.
 35. Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р., Зыкова Ю.В. Ассоциации рецидивирующих цефалгий с различными видами онлайн-поведения подростков. *Якутский медицинский журнал*. 2021;(2):43–48. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.74.11>.
 36. Evert L.S., Kostyuchenko Yu.R., Zykova Yu.V. Associations of recurrent cephalalgias with various online behavior of adolescents. *Yakut Medical Journal*. 2021;(2):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.74.11>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Эверт Л.С.
 Написание статьи – Эверт Л.С., Гришкевич Н.Ю.
 Сбор и обработка материала – Серен-оол С.С., Костюченко Ю.Р., Бахшиева С.А.
 Анализ материала – Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р., Бахшиева С.А.
 Редактирование – Эверт Л.С., Гришкевич Н.Ю.

Contribution of the authors:

Study concept and design – Lidiya S. Evert
 Text development – Lidiya S. Evert, Natalia Yu. Grishkevich
 Collection and processing of material – Sayana S. Seren-ool, Yulia R. Kostyuchenko, Svetlana A. Bakhshieva
 Material analysis – Lidiya S. Evert, Yulia R. Kostyuchenko, Svetlana A. Bakhshieva
 Editing – Lidiya S. Evert, Natalia Yu. Grishkevich

Информация об авторах:

Эверт Лидия Семеновна, д.м.н., главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин, Медико-психолого-социальный институт Хакасского государственного университета имени Н.Ф. Катанова; 655017, Россия, Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1; lidiya_evert@mail.ru

Гришкевич Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом постдипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; grishkevitch@mail.ru

Костюченко Юлия Ринатовна, младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; axmeldinova@mail.ru

Серен-оол Саяна Санчайевна, врач – анестезиолог-реаниматолог, Республиканская детская больница; 667000, Россия, Кызыл, ул. Кечил-оола, д. 2б; ssayana1977@mail.ru

Бахшиева Светлана Алексеевна, врач-педиатр, ассистент кафедры сестринского дела и клинического ухода, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; s.bahshieva@mail.ru

Information about the authors:

Lidiya S. Evert, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Professor of the Department of General Professional Disciplines, Medical-Psychological-Social Institute of the Khakass State University named after N.F. Katanova; 92, Bldg. 1, Lenin St., Abakan, 655017, Russia; lidiya_evert@mail.ru

Natalia Yu. Grishkevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russia; grishkevitch@mail.ru

Yuliya R. Kostyuchenko, Junior Researcher, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; axmeldinova@mail.ru

Sayana S. Seren-ool, Anesthesiologist-resuscitator, Republican Children’s Hospital; 2b, Kechil-oola St., Kyzyl, 667000, Russia; ssayana1977@mail.ru

Svetlana A. Bakhshieva, Pediatrician, Assistant of the Department of Nursing and Clinical Care, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russia; s.bahshieva@mail.ru

Аторвастатин: старый знакомый в свете пандемии новой коронавирусной инфекции

М.В. Ежов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

Т.Е. Колмакова, <https://orcid.org/0000-0002-0316-2940>, kolmakova70@mail.ru

М.А. Матвеева, <https://orcid.org/0000-0001-5977-1457>, marmat13@inbox.ru

И.А. Алексеева, <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>, iralex66@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Резюме

Пандемия COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), продолжает являться глобальным бременем для населения и систем здравоохранения. На 21 марта 2022 г. в мире насчитывается более 460 млн случаев заболевания и более 6 млн смертей, а в Российской Федерации – более 17 млн и 360 тыс. соответственно. В связи с быстрым распространением новой коронавирусной инфекции с начала пандемии огромные усилия прилагаются для создания новых фармакологических средств для уменьшения заболеваемости и смертности, а также применяется тактика перепрофилирования существующих лекарственных препаратов в схемах лечения пациентов с COVID-19, в частности, статинов. Статины представляют собой один из наиболее широко используемых и назначаемых в мире классов препаратов. Гиполипидемические свойства статинов активно используются для лечения гиперлипидемии и первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Статины обладают известным профилем безопасности, недороги и доступны. Помимо гиполипидемического эффекта, статины обладают широким спектром плеiotропных противовоспалительных, противовирусных, антитромботических эффектов, потенциально полезных в лечении COVID-19. Предполагается, использование статинов может уменьшить обусловленное SARS-CoV-2 повреждение органов и тканей, улучшить функцию легких. Применение статинов, в частности, аторвастатина, как одного из наиболее эффективных, широко назначаемых и изученных препаратов данного класса, в качестве безопасной, доступной и относительно недорогой терапии может быть перспективным терапевтическим подходом в борьбе против новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: статины, плеiotропные свойства, дисфункция эндотелия, переориентация, COVID-19

Для цитирования: Ежов М.В., Колмакова Т.Е., Матвеева М.А., Алексеева И.А. Аторвастатин: старый знакомый в свете пандемии новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2022;16(4):82–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-82-88>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atorvastatin: old friend in the light of novel coronavirus infection's pandemic

Marat V. Ezhov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

Tatyana E. Kolmakova, <https://orcid.org/0000-0002-0316-2940>, kolmakova70@mail.ru

Marina M. Matveeva, <https://orcid.org/0000-0001-5977-1457>, marmat13@inbox.ru

Irina A. Alekseeva, <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>, iralex66@mail.ru

Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology: 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

The COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) pandemic caused by SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) continues to be a global threat to people and health systems. As of March 21, 2022, there are more than 460 million cases and more than 6 million deaths worldwide, and more than 17 million and 360,000 respectively in the Russian Federation. Due to the rapid spread of the new coronavirus infection, since the beginning of the pandemic, tremendous efforts have been made to create new pharmacological agents to reduce morbidity and mortality, and tactics have been used to repurpose existing medications in treatment regimens for patients with COVID-19, particularly statins. Statins represent one of the most widely used and prescribed classes of drugs in the world. The hypolipidemic properties of statins are actively used to treat hyperlipidemia and primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and their complications. Statins have a known safety profile, are inexpensive and accessible. In addition to their hypolipidemic effects, statins have a wide range of pleiotropic anti-inflammatory, antiviral, and antithrombotic effects potentially useful in the treatment of COVID-19. Presumably, the use of statins can reduce SARS-CoV-2-induced organ and tissue damage and improve lung function. The use of statins, particularly atorvastatin, as one of the most effective, widely prescribed and studied drugs in this class, as a safe, affordable and relatively inexpensive therapy may be a promising therapeutic approach in the fight against a new coronavirus infection.

Keywords: statins, pleiotropic effect, repurposing, endothelial dysfunction, COVID-19

For citation: Ezhov M.V., Kolmakova T.E., Matveeva M.M., Alekseeva I.A. Atorvastatin: old friend in the light of novel coronavirus infection's pandemia. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(4):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-82-88>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) продолжает широко распространяться по всему миру, вызвав на 21 марта 2022 г. более 460 млн случаев заболевания и более чем 6 млн смертей. До настоящего момента в Российской Федерации было зарегистрировано более 17 млн случаев заболевания и более 360 тыс. летальных исходов¹. По данным Росстата, приведенным в феврале 2021 г., в январе–декабре 2020 г. в России умерло на 323,8 тыс. человек больше (почти на 18%), чем за 2019 г. (2,124 млн против 1,8 млн чел.), что напрямую или опосредованно связано с COVID-19². Возбудитель заболевания – новый коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), который характеризуется высокой контагиозностью, быстрым появлением новых агрессивных мутаций и способностью вызывать серьезные осложнения в виде тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), выраженного дыхательной и полиорганной недостаточностью, и высоким риском смерти. Клинические проявления COVID-19, подобно другим коронавирусным инфекциям, связаны с избыточным высвобождением провоспалительных цитокинов и развитием цитокинового шторма в тяжелых случаях. К сожалению, пациенты с различными сердечно-сосудистыми факторами риска, включая преклонный возраст, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ) и ожирение, и ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), как правило, имеют худший прогноз течения заболевания [1]. Большая часть пациентов с этими состояниями принимают гиполипидемические препараты. В связи с активным распространением новой коронавирусной инфекции специалисты всего мира вынуждены активно разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения с целью снижения заболеваемости и смертности при этой патологии. Учитывая длительность процесса разработки и внедрения в клиническую практику новых препаратов, с начала пандемии широко применяется тактика репрофилирования существующих лекарств для лечения COVID-19³ [2, 3]. К таковым относятся и статины. Переориентация статинов как безопасной доступной и относительно недорогой терапии может быть перспективным терапевтическим подходом в борьбе против SARS-CoV-2.

¹ WHO coronavirus disease (COVID-19) Dashboard, 2022. World Health Organization. Available at: <https://covid19.who.int>.

² Росстат назвал смертность от коронавируса за 2020 год. 08.02.2021. *Медвестник*. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/Rosstat-nazval-smertnost-ot-koronavirusa-za-2020-god.html>.

³ CORONA (COVid19 Registry of Off-label & New Agents) Project. Available at: <https://ccdcn.org/CORONA>.

СТАТИНЫ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

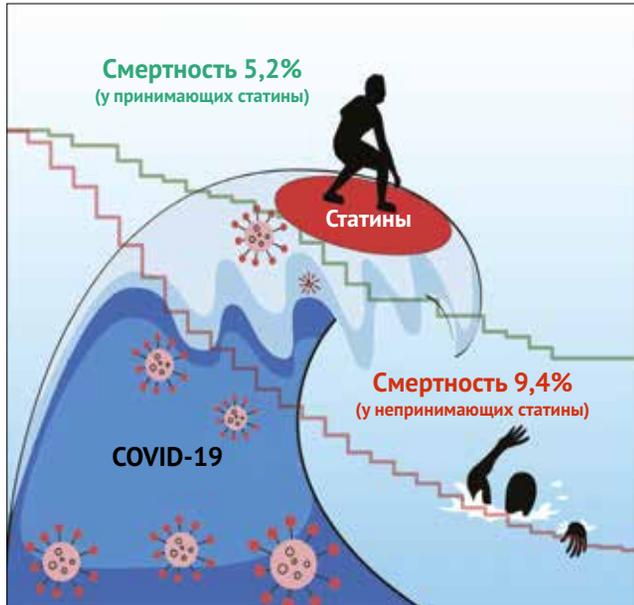
Статины представляют собой ингибиторы фермента гидроксигидрокси-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), ключевого фермента, блокирующего образование мевалоната – предшественника различных стероидов, включая холестерин. Эти препараты широко используются в клинической практике для лечения гиперлипидемии (ГЛП), дислипидемии, осуществления первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений. Статины в течение многих десятилетий широко применяются по всему миру для борьбы с ГЛП, для профилактики атеросклеротических ССЗ и известны своей хорошей переносимостью, несомненной терапевтической эффективностью и безопасностью [4, 5]. Однако применение статинов не ограничивается только их использованием как гиполипидемических средств, но и может быть расширено за счет дополнительных плейотропных свойств препаратов. За последние годы были опубликованы многочисленные результаты исследований статинов как относительно недорогих легкодоступных и хорошо переносимых препаратов, снижающих заболеваемость и смертность, которые обуславливаются гриппом и др. вирусными заболеваниями [6].

В самом начале пандемии врачи из разных стран отметили, что пациенты, страдающие АГ, СД, хроническими заболеваниями почек, ожирением и постоянно принимающие статины, при инфицировании SARS-CoV-2 реже поступают в отделения интенсивной терапии [7]. Так, клиницисты из Уханьского университета (Китай) провели наблюдательное исследование почти 14 тыс. пациентов с COVID-19, из которых 1219 постоянно принимали статины. Было установлено, что у больных, их не использующих, риск смертности от коронавирусной инфекции составлял 9,4% против 5,2% у пациентов, постоянно принимавших статины (*рис. 1*) [8].

ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ ПРИ COVID-19

Помимо непосредственного гиполипидемического действия, статины обладают широким спектром плейотропных противовоспалительных, антиинфекционных/противовирусных, антитромботических и иммуномодулирующих свойств. Статины обладают противовоспалительным действием, модулируя выработку белков-цитокинов путем влияния на многочисленные процессы клеточной физиологии и сигнальные каскадные реакции. Также установлено, что статины способны снижать риск цитокинового шторма, вызванного гиперреактивностью иммунитета

- **Рисунок 1.** Риск смерти от всех причин у госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов (адапт. [8])
- **Figure 1.** Risk of all-cause mortality in patients hospitalized for COVID-19 (adapted [8])

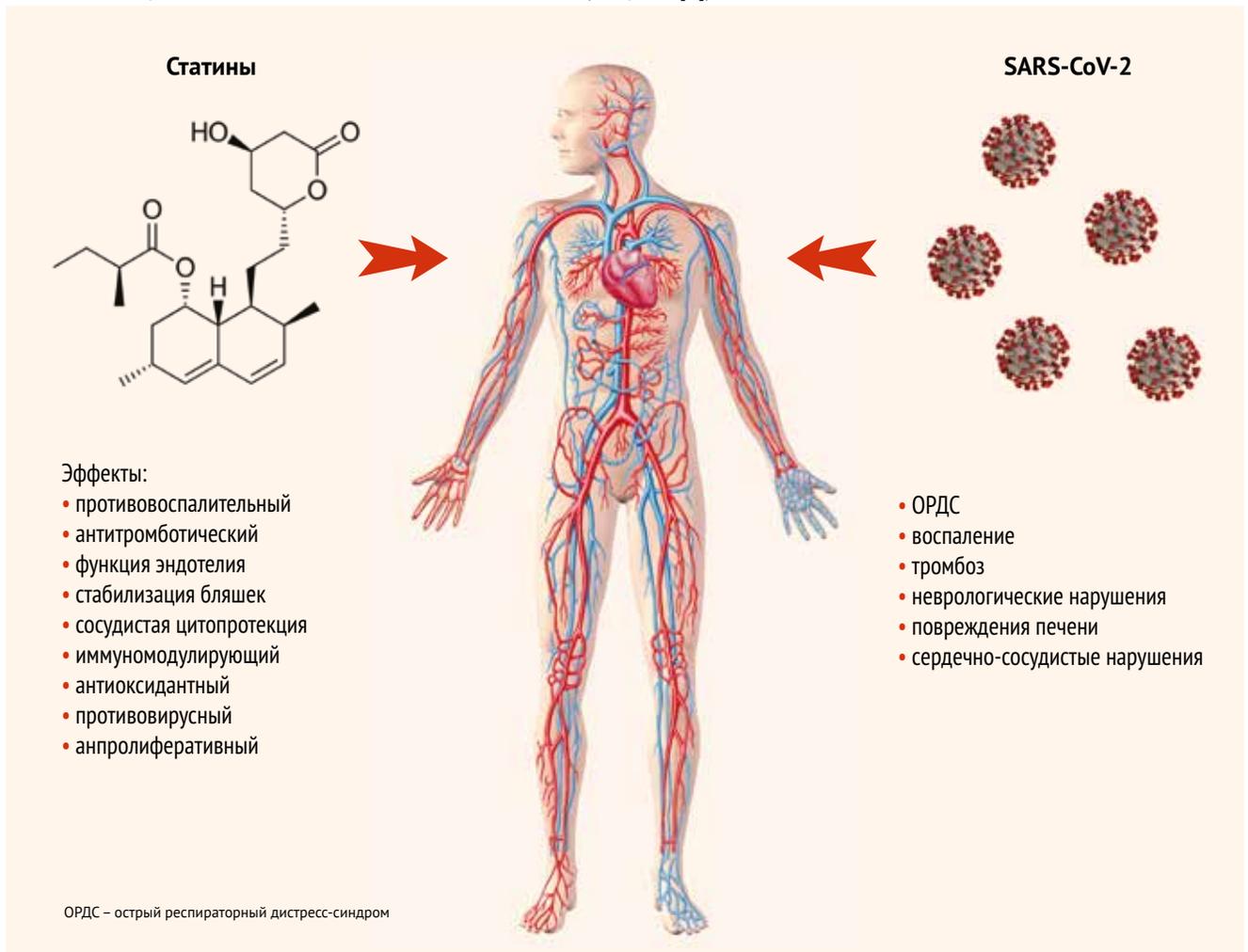


при COVID-19. Данный класс препаратов также обладает антитромботическими функциями и способностью уменьшить острое повреждение легких при заболевании. Наличие плейотропных свойств статинов создает безграничные возможности для их изучения в экспериментальных и клинических исследованиях [7, 9]. На *рис. 2* отражены предположительные механизмы действия статинов, потенциально полезные в борьбе против COVID-19 [9].

АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ/ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА СТАТИНОВ. РОЛЬ ХОЛЕСТЕРИНА

Холестерин (ХС) является важным компонентом клеток млекопитающих и человека, преимущественно в составе липидных плотов. Он синтезируется в сложной серии ферментативных стадий в эндоплазматическом ретикулуме и в конечном итоге транспортируется через комплекс Гольджи к плазматической мембране, где его концентрация намного выше, чем в других частях клетки. Большие резервуары ХС также находятся в сыворотке крови в форме липопротеинов, которые поглощаются клетками посредством эндоцитоза и рециркулируют во внутриклеточный пул ХС. Липиды клеточной мембра-

- **Рисунок 2.** Предположительные механизмы действия статинов при COVID-19 (адапт. [9])
- **Figure 2.** Suspected mechanisms of statins in COVID-19 (adapted [9])



ны играют важную роль на ранних стадиях проникновения различных бактериальных и, что особенно актуально, вирусных инфекций, в частности, для вируса гриппа [6]. Патофизиологическая роль богатых ХС липидных плотов в плазматической мембране в проникновении вирусов в клетку хозяина заключается в том, что они содержат специфические рецепторы, через которые осуществляется проникновение вирусов, и являются пакетами везикул, способных концентрировать факторы репликации вируса. Статины, уменьшая процентное содержание ХС, присутствующего в мембране, потенциально могут изменять сборку рецепторов и снижать возможность адгезии вирусного агента к клетке хозяина, а также могут дестабилизировать процессы репликации вирусов [7, 10]. Также в ряде экспериментальных моделей, изучающих проникновение различных коронавирусов в клетку хозяина и возможность блокировать этот процесс, демонстрируется способность различных агентов, дезорганизирующих ХС мембранных липидных плотов, влиять на начальные этапы заражения коронавирусами, однако большинство этих агентов являются токсичными и не могут быть использованы *in vivo* [10, 11]. Напротив, использование уникальных плейотропных свойств «старых знакомых» – статинов, широко применяемых у различных категорий пациентов, – может приводить к более низким титрам и неспособности вируса SARS-CoV-2 внедриться в клетку хозяина. Также экспериментальные исследования показывают, что статины могут быть эффективными ингибиторами SARS-CoV-2 Mpro, основной протеазы и ключевого фермента коронавируса SARS-CoV-2, отвечающих за переработку полипептида в функциональные белки, что может обеспечивать дополнительные противовирусные свойства статинов [12].

В любом случае уникальный противовирусный и антиинфекционный потенциал статинов требует продолжения экспериментальных исследований, а также использования его в условиях повседневной клинической практики борьбы с новой коронавирусной инфекцией.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19. ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ СТАТИНОВ

Критическим моментом для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку является взаимодействие S-белка вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), находящимися преимущественно в легких человека. Вместе с тем рецепторы АПФ-2 высоко экспрессируются на поверхности других клеток, таких как сердце, почки, нейроны и мембрана эндотелиальных клеток [13]. Хотя вирус SARS-CoV-2 поражает в первую очередь легкие, он также влияет на сердечно-сосудистую систему. В дополнение к непосредственным сердечным осложнениям COVID-19, например, миокардиту, возникновению различных аритмий, заболевание зачастую сопровождается различными сосудистыми нарушениями вследствие развития дисфункции эндотелия. Физиологическая роль интактного эндотелия сосудов заключается в разграничении системы кровоо-

бращения и подлежащих тканей, обеспечивая поддержание и регулирование гомеостаза сосудов и системы свертывания крови, транспорта клеток, питательных веществ и метаболитов между системой кровообращения и тканями. При повреждении эндотелия и возникновении эндотелиальной дисфункции вследствие COVID-19 на различных уровнях происходит провоспалительная реакция с инфильтрацией и активацией лейкоцитов и выбросом цитокинов вплоть до развития цитокинового шторма, повышенная проницаемость сосудов, агрегация тромбоцитов, вазоконстрикция, нарушение перфузии органов и тканей, прокоагуляционное состояние, приводящее как к макро-, так и к микрососудистым тромботическим осложнениям, вплоть до развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [14].

Известно, что, как и ряд других препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), статины улучшают функцию эндотелия. Использование статинов как средства предотвращения и устранения эндотелиальной дисфункции может улучшить прогноз больных при COVID-19. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний для изучения данной концепции [15].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

В экспериментальных моделях показано, что статины являются ингибиторами пути MyD88 (Myeloid Differentiation Primary Response Protein 88), который приводит к выраженному воспалению, и, как сообщалось, стабилизируют уровни MyD88 в условиях внешнего стресса *in vitro* и в исследованиях на животных [16]. Также в исследованиях *in vitro* было показано, что статины уменьшают воспаление, снижая образование С-реактивного белка и интерлейкина-6, и способны уменьшать повреждение сосудов легких и легочной ткани [17].

Таким образом, предшествующее применение и продолжение приема статинов у пациентов различных категорий повышенного риска осложнений при COVID-19 может быть «бонусом» у пациентов с COVID-19, обеспечивая им дополнительную защиту.

СТАТИНЫ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

К настоящему моменту ученые пока не пришли к однозначному выводу о роли статинов в лечении новой коронавирусной инфекции. По данным ряда наблюдательных исследований был продемонстрирован положительный опыт использования статинов при COVID-19. Так, P. Lohia et al. выполнили ретроспективное когортное исследование с участием 922 госпитализированных пациентов (413 из них с СД) с подтвержденным диагнозом COVID-19. 27,1% пациентов (n = 250) в общей группе и 32,9% пациентов (n = 136) в группе СД получали статины в стационаре. В результате выполненного многофакторного анализа было показано, что использование статинов у госпитализи-

зированных больных с COVID-19 было связано со значительным снижением смертности, особенно среди пациентов с СД, при этом самым назначаемым препаратом из статинов был аторвастатин (в 82% случаев) [18]. Как упоминалось ранее, X.J. Zhang et al., также как и I. Maric et al., сообщали о снижении смертности от COVID-19 у больных, принимающих статины, по сравнению с пациентами, их не получающими [8, 19]. Напротив, объединенный анализ 9 исследований показал, что использование статинов не улучшало исход заболевания ни при тяжелом течении, ни при летальном исходе от COVID-19 [20].

Наиболее крупный опубликованный к настоящему времени метаанализ C. Diaz-Arocutira et al. включил в себя результаты 25 когортных исследований с участием более 147 тыс. пациентов в возрасте в среднем от 44,9 до 70,9 лет (57% пациентов были мужчины). Предварительные результаты при применении нескорректированного коэффициента относительного риска (ОР) показали, что применение статинов не было связано со снижением смертности (ОР 1,16, 95% ДИ (доверительный интервал) 0,86–1,57; 19 исследований). Напротив, метаанализ с использованием скорректированного коэффициента отношения шансов (ОШ) (ОШ 0,67, 95% ДИ 0,52–0,86; 11 исследований) и скорректированного коэффициента отношения рисков (кОР) (кОР 0,73, 95% ДИ 0,58–0,91; 10 исследований) показал, что прием статинов был независимо связан со значительным снижением смертности от новой коронавирусной инфекции. В результате было установлено, что применение статинов связано с более низким риском смертности у пациентов с COVID-19 на основе скорректированных результатов когортных исследований. Однако для подтверждения этих выводов необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [21].

Учитывая плеiotропные свойства статинов, согласно последней редакции российских рекомендаций по лечению COVID-19, пациентам с ГЛП при подтверждении диагноза COVID-19 рекомендуется продолжать прием статинов. Если пациенты не принимали статины, то им рекомендовано назначение терапии при легком и среднетяжелом течении заболевания. Во время лечения инфекции необходим контроль за печеночными ферментами и риском рабдомиолиза [3].

АТОРВАСТАТИН ПРИ COVID-19. ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИКЕ

Аторвастатин – синтетический препарат из группы статинов, который является липофильным веществом, метаболизируется при участии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и выводится, большей частью, печенью. На сегодняшний день именно аторвастатин обладает наибольшей доказательной базой в отношении клинических исходов у больных с различной локализацией атеросклероза. Влияние аторвастатина на сердечно-сосудистую патологию было изучено в основном на оригинальном препарате (липримар) в многочисленных рандомизированных исследованиях, таких как GREACE, PROVE-IT, TIMI 22, MIRACL, SPARCL, TNT, ARMYDA и др. [4, 5]. Многоцентровые РКИ

у различных категорий больных с аторвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут сыграли огромную роль в формировании и развитии международных рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых осложнений и лечению атеросклероза. Кроме того, было показано, что аторвастатин безопасен во всем диапазоне разрешенных доз [4, 22]. При этом следует особенно отметить хорошую переносимость аторвастатина, как при применении стандартных дозировок, так и высоких (до 80 мг/сут).

Аторвастатин обладает, как и др. статины, помимо основного липидснижающего, плеiotропными (противовоспалительным, антитромботическим и иммуномодулирующим) эффектами. Учитывая доступность и широкое применение по всему миру, известный профиль безопасности и относительно низкую стоимость, аторвастатин стал одним из наиболее используемых статинов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В многочисленных экспериментальных работах была продемонстрирована потенциальная противовирусная (в первую очередь, против вируса гриппа) активность аторвастатина, что позволяет дополнительно использовать препарат и при COVID-19 [6, 7, 9]. На сегодняшний день установлено, что одной из особенностей статинов, в частности, аторвастатина, является повышение активности клеточного рецептора АПФ-2. Поскольку вирус SARS-CoV-2 использует этот рецептор для проникновения в здоровую клетку, повышенная активность рецептора может потенциально увеличивать восприимчивость к коронавирусной инфекции, что, с одной стороны, является нежелательным эффектом, но с другой стороны, активация рецептора АПФ-2 способствует выработке веществ, обладающих противовоспалительным, сосудорасширяющим, антифибротическим действием, необходимым для лечения COVID-19 и устранения тяжелой дыхательной недостаточности [23]. Также по данным экспериментального исследования аторвастатин способен взаимодействовать с рецептор-связывающим доменом (RBD) S-белка SARS-CoV-2, что в дальнейшем может блокировать его связывание с белками человеческого АПФ-2 [24]. Кроме того, аторвастатин увеличивает уровень KLF2 (kruppel-like factor 2), что ослабляет индуцированное COVID-19 эндотелиальное воспаление и адгезию моноцитов [25]. Известно, что коронавирус SARS-CoV взаимодействует с TLR (Toll-like receptors) рецепторами на мембране клетки-хозяина, увеличивая экспрессию гена MyD88, в конечном итоге активируя NF-κB и запуская провоспалительные пути. Экспериментальные модели продемонстрировали, что статины стабилизируют уровни MyD88 после провоспалительного триггера, а на примере мышиной модели аторвастатин значительно ослабляет активацию NF-κB [26].

От эксперимента к клинике. В ряде ретроспективных исследований было продемонстрировано положительное влияние именно аторвастатина на исход COVID-19. Так, в ретроспективном когортном исследовании, включившем 991 госпитализированного пациента с подтвержденным диагнозом тяжелого COVID-19, было показано, что применение аторвастатина в стационаре у 421 боль-

ных) было связано с достоверным снижением смертности (ОР = 0,679, $p = 0,005$) и снижением потребности в инвазивной искусственной вентиляции легких (ОР = 0,602, $p = 0,014$) [27]. Также в одноцентровом исследовании, проведенном в Индии, были оценены клинические исходы у 587 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, получавших аторвастатин, ингибиторы АПФ, БРА, аспирин или без них. Было показано, что прием аторвастатина был связан с достоверным снижением смертности (ОШ: 0,18, 95% ДИ: 0,06–0,49, $p = 0,001$) [28]. В другом исследовании в ходе многофакторного анализа было показано, что использование статинов у госпитализированных больных с COVID-19 было связано со значительным снижением смертности, особенно среди пациентов с СД, при этом самым назначаемым статином (в 82% случаев) был аторвастатин [18]. Также американскими исследователями в ретроспективном когортном исследовании у 87 пациентов (средний возраст 68 лет) с подтвержденным тяжелым COVID-19, требующих пребывания в отделении интенсивной терапии, была получена лучшая статистика выживаемости среди пациентов, получавших аторвастатин. Так, почти 62% выживших получали аторвастатин в дозе 40 мг [29].

Однако на основании одних только наблюдательных исследований нельзя однозначно рекомендовать аторвастатин для использования в терапии пациентов с COVID-19, поэтому только проспективные РКИ могут дать ответ об эффективности и безопасности применения аторвастатина при новой коронавирусной инфекции. Так, в июне 2020 г. в США было начато исследование STATCO19 (Atorvastatin as Adjunctive Therapy in COVID-19) – проспективное РКИ исследование применения аторвастатина в качестве дополнительного лечения у госпитализированных пациентов с COVID-19⁴. Аналогично в Индии в апреле 2021 г. стартовало одноцентровое проспективное открытое РКИ по оценке эффективности и безопас-

ности комбинации препаратов (аспирин, аторвастатин и никорандил) в качестве дополнительной терапии у госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 с противовоспалительными, антитромботическими, иммуномодулирующими и сосудорасширяющими свойствами, а также их роли в снижении смертности при умеренных и тяжелых формах этого заболевания [30]. Кроме того, индийскими исследователями проводится одноцентровое проспективное открытое РКИ с оценкой эффективности и безопасности применения аторвастатина и/или аспирина в качестве дополнительной терапии, в сравнении с контрольной группой, получающей стандартную терапию COVID-19 [31].

Для большинства пациентов адекватной стартовой дозировкой является доза в 20 или 40 мг. Аторвастатин разрешен к применению при первичной ГХС (включая гетерозиготную), смешанной ГХС и гипертриглицеридемии у взрослых, подростков и даже у детей с 10 лет. Продолжение применения по медицинским показаниям аторвастатина у пожилых пациентов, лиц с СД, АГ, ожирением, различными ССЗ, т. е. у лиц повышенного риска осложнений COVID-19, может быть перспективным терапевтическим подходом в борьбе против SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в дополнение к благоприятному воздействию аторвастатина на липидный профиль пациентов такие позитивные свойства препарата, как хорошая переносимость, высокий профиль безопасности и известный спектр побочных эффектов позволят после завершения проспективных рандомизированных исследований рекомендовать аторвастатин в качестве препарата выбора в сложных клинических ситуациях у пациентов с COVID-19.



Поступила / Received 02.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2022

Принята в печать / Accepted 23.03.2022

⁴ Atorvastatin as Adjunctive Therapy in COVID-19 (STATCO19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380402.B>.

Список литературы / References

- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- Wang Y, Foo R, Thum T. Using “old” medications to fight new COVID-19: Re-purposing with a purpose. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;146:41–42. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.07.005>.
- Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Белевский А.С. и др. *Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. М.; 2021. 224 с. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=40123&download=1>.
- Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Belevskiy A.S. et al. *Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)*. Moscow; 2021. 224 p. (In Russ.) Available at: <http://nasci.ru/?id=40123&download=1>.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1(38)):7–42. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274/>.
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Moscow, 2020. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274/>.
- Bifulco M., Endo A. Statin: new life for an old drug. *Pharmacol. Res*. 2014;88:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.06.005>.
- Bifulco M., Gazzerro P. Statins in coronavirus outbreak: It's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol Res*. 2020;156:104803. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104803>.
- Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X., Shen L., Zhao Y.C., Yuan Y. et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020;32(2):176–187.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.
- Vitiello A., Ferrara F. Plausible Positive Effects of Statins in COVID-19 Patient. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(10):781–789. <https://doi.org/10.1007/s12012-021-09674-x>.
- Orlowski S., Mourad J.J., Gallo A., Bruckert E. Coronaviruses, cholesterol and statins: Involvement and application for Covid-19. *Biochimie*. 2021;189:51–64. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.06.005>.

11. Gorabi A.M., Kiaie N., Bianconi V., Jamialahmadi T., Al-Rasadi K., Johnston T.P. et al. Antiviral effects of statins. *Prog Lipid Res.* 2020;79:101054. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101054>.
12. Reiner Ž., Hatamipour M., Banach M., Pirro M., Al-Rasadi K., Jamialahmadi T. et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>.
13. Ежов М.В., Попова М.Д., Алексеева И.А., Покровский Н.С., Палеев Ф.Н. Новая коронавирусная инфекция: от патогенеза к терапии. *Кардиологический вестник.* 2021;16(1):10–19. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601110>.
Ezhov M.V., Popova M.D., Alekseeva I.A., Pokrovsky N.S., Paleev F.N. Novel coronavirus infection: from pathogenesis to therapy. *Russian Cardiology Bulletin.* 2021;16(1):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601110>.
14. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177–2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>.
15. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C., Ruschitzka F., Flammer A.J. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020;314:58–62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>.
16. Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome. *Infection. mBio.* 2015;6(4):e01120. <https://doi.org/10.1128/mbio.01120-15>.
17. Rizk J.G., Kalantar-Zadeh K., Mehra M.R., Lavie C.J., Rizk Y., Forthal D.N. Pharmacologic Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020;80(13):1267–1292. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01367-z>.
18. Lohia P., Kapur S., Benjaram S., Cantor Z., Mahabadi N., Mir T., Badr M.S. Statins and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients with and without Diabetes Mellitus: a retrospective cohort study with propensity score matching. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01336-0>.
19. Marić I., Oskotsky T., Kosti I., Le B., Wong R.J., Shaw G.M. et al. Decreased Mortality Rate Among COVID-19 Patients Prescribed Statins: Data From Electronic Health Records in the US. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:639804. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639804>.
20. Hariyanto H.I., Kurniawan A. Statin therapy did not improve the in-hospital outcome of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1613–1615. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.023>.
21. Diaz-Arocutipia C., Melgar-Talavera B., Alvarado-Yarasca Á., Saravia-Bartra M.M., Cazorta P., Belzusarri I., Hernandez A.V. Statins reduce mortality in patients with COVID-19: an updated meta-analysis of 147 824 patients. *Int J Infect Dis.* 2021;110:374–381. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.004>.
22. Алексеева И.А., Сергиенко И.В. Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;3(28):23–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29667696>.
Alekseeva I.A., Sergienko I.V. Atorvastatin in secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of modern recommendations. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2017;3(28):23–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29667696>.
23. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
24. Kumar V., Liu H., Wu C. Drug repurposing against SARS-CoV-2 receptor binding domain using ensemble-based virtual screening and molecular dynamics simulations. *Comput Biol Med.* 2021;135:104634. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104634>.
25. Xu S., Liu Y., Ding Y., Luo S., Zheng X., Wu X. et al. The zinc finger transcription factor, KLF2, protects against COVID-19 associated endothelial dysfunction. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):266. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00690-5>.
26. Castiglione V., Chiriaco M., Ermdin M., Taddei S., Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):258–259. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>.
27. Haji Aghajani M., Moradi O., Azhdari Tehrani H., Amini H., Pourheidar E., Hatami F. et al. Promising effects of atorvastatin on mortality and need for mechanical ventilation in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(9):e14434. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14434>.
28. Vahedian-Azimi A., Rahimibashar F., Najafi A., Kidde J., Shahriari A., Shojaei S. et al. Association of In-hospital Use of Statins, Aspirin, and Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors with Mortality and ICU Admission Due to COVID-19. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1327:205–214. https://doi.org/10.1007/978-3-030-71697-4_17.
29. Rodriguez-Nava G., Trelles-Garcia D.P., Yanez-Bello M.A., Chung C.W., Trelles-Garcia V.P., Friedman H.J. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):429. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03154-4>.
30. Sharma A., Sharma C., Raina S., Singh B., Dadhwal D.S., Dogra V. et al. A randomized open-label trial to evaluate the efficacy and safety of triple therapy with aspirin, atorvastatin, and nicorandil in hospitalised patients with SARS-CoV-2 infection: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):451. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05361-y>.
31. Ghati N., Roy A., Bhatnagar S., Bhati S., Bhushan S., Mahendran M. et al. Atorvastatin and Aspirin as Adjuvant Therapy in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):902. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04840-y>.

Информация об авторах:

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; marat_ezhov@mail.ru

Колмакова Татьяна Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; kolmakova70@mail.ru

Матвеева Марина Александровна, младший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; marmat13@inbox.ru

Алексеева Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; iralex66@mail.ru

Information about the authors:

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; marat_ezhov@mail.ru

Tatyana E. Kolmakova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; kolmakova70@mail.ru

Marina A. Matveeva, Junior Researcher, Department of Problems of Atherosclerosis, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; marmat13@inbox.ru

Irina A. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; iralex66@mail.ru

Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью

Т.И. Морозова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9960-348X>, ti_morozova@yandex.ru

Н.П. Докторова³, <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>, drndok@mail.ru

О.Н. Отпущенникова³, <https://orcid.org/0000-0002-9491-1715>, barenb@mail.ru

Н.Ю. Николенко⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1071-2680>, nynikolenko@me.com

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 410056, Россия, Саратов, ул. Вольская, д. 22

³ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

⁴ Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10

Резюме

Введение. Наличие широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) *M. Tuberculosis* (МБТ) считается основным фактором, снижающим эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая Россию. Существенная роль в повышении эффективности химиотерапии (ХТ) у лиц с резистентным ТБ принадлежит внедрению в практику новых противотуберкулезных препаратов (ПТП), первым из которых стал бедаквилин (ЛП-002281).

Цель. Оценить профиль пациента с ШЛУ-ТБ, получающего бедаквилин, и эффективность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное несравнительное описательное. Проанализированы данные 88 пациентов, получавших бедаквилин в схеме терапии ШЛУ-ТБ в противотуберкулезных учреждениях Саратовской области в 2017–2018 гг.

Результаты. Преобладали пациенты с хроническим течением ТБ: 50/88 [56,8%, 95% ДИ 46,3–67,4], у каждого четвертого пациента в анамнезе установлено оперативное вмешательство. 90,9% пациентов имели сопутствующую патологию, которая существенно затрудняла выбор ПТП и проведение лечения. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии, достигнуто у 51/67 [76,1%, 95% ДИ 65,7–86,5] пациентов; культуральным методом – у 47/67 [70,1%, 95% ДИ 59,0–81,3]. Негативация мазка мокроты у значительной части больных 43/51 [84,3%, 95% ДИ 52,4–75,9] наблюдалась уже через 12 нед. терапии, отрицательные посевы – у 36/47 [76,6%, 95% ДИ 41,6–65,9] – через 16 нед.

Обсуждение. По сравнению с данными анализа отдельных пациентов, проведенного ранее, в соответствии с которыми успех был достигнут в 43% случаев лечения ШЛУ-ТБ, в нашей когорте больных ШЛУ-ТБ, получавших бедаквилин, показатель успеха составил 53,4%, что согласуется с данными большого исследования 2017 г., описывающего безопасность, переносимость и эффективность бедаквилина, и этот показатель мог бы быть еще выше при отсутствии «отрывов от лечения».

Выводы. Режимы лечения больных с ШЛУ возбудителя туберкулеза при включении бедаквилина эффективны по критерию прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом бактериоскопии и культуральным методом у пациентов со сложным течением специфического процесса, в т. ч. при неэффективной предшествующей терапии.

Ключевые слова: туберкулез, широкая лекарственная устойчивость, бедаквилин, лечение

Для цитирования: Морозова Т.И., Докторова Н.П., Отпущенникова О.Н., Николенко Н.Ю. Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. *Медицинский совет*. 2022;16(4):90–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis

Tatiana I. Morozova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9960-348X>, ti_morozova@yandex.ru

Natalia P. Doktorova³, <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>, drndok@mail.ru

Olga N. Otpushchennikova³, <https://orcid.org/0000-0002-9491-1715>, barenb@mail.ru

Nikolay Yu. Nikolenko⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1071-2680>, nynikolenko@me.com

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia

² Saratov Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 2, Volskaya St., Saratov, 410056, Russia

³ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Build. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia

⁴ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control; 10, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Introduction. Extensive drug resistance (XDR) *M. Tuberculosis* (MBT) is considered the main factor that reduces the effectiveness of the treatment of TB patients around the world, including Russia. A significant role in improving the effectiveness of chemotherapy (CT) in people with resistant TB belongs to the introduction of new anti-TB drugs, the first of which was bedaquiline (LP-002281).

Objective. To assess the profile of an XDR-TB patient receiving bedaquiline and the efficacy of chemotherapy regimens including bedaquiline in patients with XDR pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. The study is retrospective, non-comparative, descriptive. The data of 88 patients who received bedaquiline in the XDR-TB treatment regimen in anti-tuberculosis institutions of the Saratov region in 2017–2018.

Results. Patients with chronic TB prevailed – 50/88 [56.8%, 95% CI 46.3–67.4], every fourth patient had a history of surgery. The cessation of bacterial excretion, confirmed by bacterioscopy, was achieved in 51/67 [76.1%, 95% CI 65.7–86.5] patients; by cultural method – in 47/67 [70.1%, 95% CI 59.0–81.3]. Negative sputum smear in a significant proportion of patients 43/51 [84.3%, 95% CI 52.4–75.9] was observed after 12 weeks of therapy, negative cultures in 36/47 [76.6%, 95% CI 41.6–65.9] – after 16 weeks.

Discussion. Compared to individual patient analyzes – 43% success rate in the treatment of XDR-TB, in our cohort of XDR-TB patients treated with bedaquiline, the success rate was 53.4%, which is consistent with data from a large study describing the safety in 2017, tolerability and efficacy of bedaquiline and could be higher in the absence of “discontinuations from treatment”.

Conclusion. The regimens of treatment of patients with XDR-tuberculosis with the inclusion of bedaquiline are effective in terms of the termination of bacterial excretion, confirmed by bacterioscopy and culture in patients with a complex course of a specific process with previous ineffective therapy.

Keywords: tuberculosis, extensive drug resistance, bedaquiline, treatment

For citation: Morozova T.I., Doktorova N.P., Otpushchennikova O.N., Nikolenko N.Yu. Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой глобальную проблему в системе мирового здравоохранения. Наибольшее бремя МЛУ-ТБ приходится на страны бывшего Советского Союза¹. МЛУ-ТБ является особой формой туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Он развивается в случае устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) как минимум к изониазиду и рифампицину – двум самым мощным противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого ряда. Еще большие затруднения в лечении пациентов с ТБ вызывает развившаяся вследствие амплификации *M. Tuberculosis* (МБТ) широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) возбудителя, характеризующаяся добавлением резистентности возбудителя к наиболее активным ПТП второго ряда [1–3]. В конце 2021 г. были пересмотрены клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», в которых термин «широкая лекарственная устойчивость» определяется как устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и по крайней мере к линезолиду или бедаквилину. Предложены новые определения режимов химиотерапии [4], что требует адаптации существующих регистрационных баз данных и отчетных документов. На настоящий момент новые клинические рекомендации одобрены научно-практическим советом Минздрава России и вступят в силу с января 2023 г. Именно поэтому в статье используются современные дефиниции ШЛУ: устойчи-

вость МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или аминогликозиду/полипептиду (канамицин и/или амикацин и/или капреомицин) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам [4].

Наличие ШЛУ МБТ считается основным фактором, снижающим эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая Россию [5–7]. Показатель успешности терапии в 2018 г. по когорте МЛУ-ТБ пациентов, для которой имеются данные, колеблется от 56% в европейском регионе до 69% в африканском регионе, в среднем составляя 59%, а по когорте ШЛУ-ТБ пациентов – около 30% [2]. В РФ наблюдается схожая ситуация: общая эффективность лечения МЛУ-ТБ составляет около 48,8%, ШЛУ-ТБ – 36,9% [8]. Недостаточно высокая эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, по сравнению с пациентами без дополнительной резистентности к фторхинолонам и инъекционным препаратам резервного ряда [9], ведет к формированию наиболее эпидемически опасных источников инфекции.

Существенная роль в повышении эффективности химиотерапии (ХТ) у лиц с резистентным ТБ принадлежит внедрению в практику новых ПТП. В 2013 г. в России зарегистрирован первый из них – бедаквилин под торговым наименованием Сиртуро (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, ЛП-002281). Препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и в клинических рекомендациях по лечению туберкулеза у взрослых, подготовленных Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров» и одобренных научно-практическим Советом Минздрава РФ. Рекомендовался к применению

¹ Global tuberculosis report 2021, World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/f/item/9789240037021>.

для лечения пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в составе IV и V режима химиотерапии² [4].

Комбинированные схемы лечения МЛУ-ТБ, включающие бедаквилин, продемонстрировали высокую клиническую эффективность по результатам клинических исследований [10–15]. По данным клинической практики излечение среди пациентов с МЛУ-ТБ при применении бедаквилин-содержащих режимов достигалось в 75,4–86,5% случаев. Лечение сопровождалось купированием симптомов интоксикации, прекращением бактериовыделения, закрытием полостей распада в легких [16–20]. Важно отметить, что высокая частота положительного эффекта наблюдалась в «неблагоприятных» группах пациентов, большинство из которых имели хронические инфекционные заболевания (ВИЧ, вирусные гепатиты), сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких или страдали от наркотических зависимостей [16, 17, 21, 22].

В Саратовской области бедаквилин начал применяться с 2014 г., в течение всего периода внедрения осуществляется мониторинг его эффективности. В 2016 г. представлены первые обобщенные результаты по опыту применения препарата в клинической практике у пациентов с МЛУ-ТБ. Эффективность терапии по критерию прекращения бактериовыделения составила 66,7% [23, 24]. К настоящему времени накоплен опыт применения бедаквилина у пациентов с ШЛУ МБТ.

В связи с этим анализ эффективности терапии пациентов с ШЛУ-ТБ с применением бедаквилина в клинической практике является несомненно актуальным.

Цель – оценить профиль пациента с ШЛУ-ТБ, получающего бедаквилин, и эффективность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: исследование ретроспективное несравнительное описательное. Выполнено на базе противотуберкулезных учреждений Саратовской области. Для анализа использовались сведения из медицинской документации: учетная форма №003/у «Медицинская карта стационарного больного». Формирование выборки пациентов: проанализированы данные больных с ШЛУ-ТБ, которым в период 2017–2018 гг. назначался бедаквилин. Критериями включения в исследование служили: возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз легочного туберкулеза с ШЛУ возбудителя, согласно Приказу 951 от 29 декабря 2014 г. (устойчивость к изониазиду, рифампицину, любому препарату из группы фторхинолонов и одному из группы инъекционных противотуберкулезных препаратов второго ряда: канамицину и/или амикацину и/или капреомицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам); установленная клинко-рентгенологическая активность туберкулезного процесса; наличие в схеме химиотерапии бедаквилина; доброволь-

ное информированное согласие на лечение бедаквилин-содержащим режимом; готовность к проведению полного курса химиотерапии. Критерии невключения не запланированы. Контрольная группа не формировалась.

Всем пациентам проводились первичные и ежемесячные контрольные обследования в соответствии с действующими нормативными документами: стандартное клиническое, лабораторное, микробиологическое и рентгенологическое обследование, включающее сбор анамнеза и жалоб; физикальное исследование; общий клинический анализ крови; общий клинический анализ мочи; биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевины); исследование крови на антитела к ВИЧ; рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения (компьютерная или линейная томография); фибро-бронхоскопия; спирография; микроскопия и посев мокроты на жидкие (автоматизированная система ВАСТЕС MIGT 960) и плотные питательные среды для выявления микобактерий туберкулеза (Финн-2, Левенштейна-Йенсена). Определение ЛУ выделенных МБТ к ПТП основного ряда проводили путем посева на жидкие и плотные питательные среды, а к ПТП резерва – на плотные среды (методом абсолютных концентраций). Изначально всем больным проводили исследование ЛУ МБТ одним из молекулярно-генетических методов: методом Xpert® МТВ/Rif (компания «Цефеид», США) с определением ЛУ к рифампицину; методом биологических микрочипов с использованием набора реагентов «ТВ-биочип MDR» и «ТВ-биочип 2» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва) с определением ЛУ к рифампицину, изониазиду и офлоксацину.

Решение о включении бедаквилина в терапию и формирование схемы режима принималось врачебной комиссией. Участники получали 400 мг бедаквилина один раз в день в течение 2 нед., затем по 200 мг 3 раза в неделю в течение следующих 22 нед. в сочетании с базовым режимом (БР) препаратов, назначенным в соответствии с действующими нормативными документами Минздрава России, регламентирующими лечение больных с ШЛУ-ТБ. Пациенты получали таблетки бедаквилина строго подконтрольно, после завтрака, запивая водой.

Критерии эффективности терапии для оценки результатов применения схем с бедаквилином определены в Приказе №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»:

■ «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически, микробиологически и рентгенологически» – больной, выделявший микобактерии туберкулеза до начала лечения, полностью прошел курс лечения и у него при положительной клинко-рентгенологической динамике подтверждено отсутствие бактериовыделения при посеве и микроскопии не менее чем двукратно (на 5 мес. и в конце курса химиотерапии)

■ «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически и рентгенологически» – больной с исходно отсутствовавшим бактериовыделением полностью прошел курс химиотерапии и у него достигнута положительная клинко-рентгенологическая динамика

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сиртуро. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=383a0073-ae-ae-41e0-a98d-a80db41599b3&t= Дата доступа: 13.01.2022.

■ «неэффективный курс химиотерапии» – у больного сохраняется или появляется бактериовыделение на 5-м мес. химиотерапии и позже. У больного с исходно отсутствовавшим бактериовыделением имеет место отрицательная клинико-рентгенологическая динамика

■ «досрочное прекращение химиотерапии» – больной прервал лечение на 2 мес. и более

■ «смерть» – больной умер во время курса химиотерапии от любой причины

■ «больной выбыл из-под наблюдения» – больной выбыл из-под наблюдения проводившего химиотерапию учреждения (в другую административную территорию или ведомство) и результат курса химиотерапии неизвестен.

Все данные внесены в электронную таблицу и обработаны с использованием компьютерной программы Windows Excel. Применены методы описательной статистики: для относительных величин (долей) указаны 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ); для количественных признаков в случае нормального распределения – среднее арифметическое и стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы данные 88 пациентов. Средний возраст лиц, включенных в анализ, составил 46 ± 11 лет. Мужчин было 52/88 [59,0%, 95% ДИ 48,6–69,6], женщин 36/88 [40,9%, 95% ДИ 30,4–51,4].

Несмотря на трудоспособный возраст, 48/88 [54,5%, 95% ДИ 43,9–65,2] до госпитализации не имели постоянной работы, у 35/88 [39,8%, 95% ДИ 29,3–50,2] работа была низкооплачиваемой. Доля лиц, не имеющих семьи, среди мужчин составляла 13/52 [25,0%, 95% ДИ 13,0–37,0], среди женщин – 4/36 [11,1%, 95% ДИ 0,6–21,6].

Преобладали пациенты с хроническим течением ТБ: 50/88 [56,8%, 95% ДИ 46,3–67,4]. Характеристика туберкулезного процесса представлена на *рис. 1*.

Необходимо отметить, что у каждого четвертого пациента в анамнезе установлено оперативное вмешательство – 22/88 [25,0%, 95% ДИ 15,8–34,2]. Наличие бактериовыделения на старте терапии установлено у всех

● **Рисунок 1.** Клинические формы ШЛУ-ТБ у пациентов, получавших лечение бедаквилином в Саратовской области в 2017–2018 гг. (%)

● **Figure 1.** Clinical forms of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in patients who received the bedaquiline treatment in the Saratov region in 2017–2018 (%)



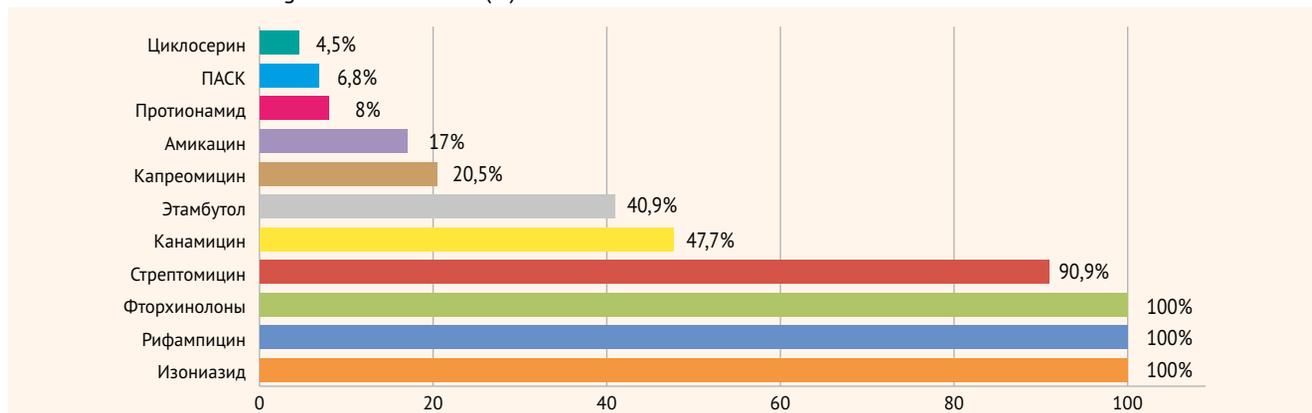
пациентов, наличие деструкции – у 81/88 [92,0%, 95% ДИ 86,3–97,8] случаев. В легких преобладали распространенные более 1 доли процессы: 79/88 [85,2%, 95% ДИ 83,3–96,2]. У 75/88 [89,8%, 95% ДИ 77,7–92,8] пациентов туберкулез поражал оба легких.

Спектр лекарственной устойчивости МБТ представлен на *рис. 2*.

Сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на эффективность лечения, имели 80/88 [90,9%, 95% ДИ 84,7–97,0] больных. Преобладали хронические болезни

● **Рисунок 2.** Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших лечение бедаквилином в Саратовской области в 2017–2018 гг. (%)

● **Figure 2.** Spectrum of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis in patients with XDR-TB who received the bedaquiline treatment in the Saratov region in 2017–2018 (%)



органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит) – 61/80 [76,3%, 95% ДИ 66,7–85,8]. У 23/80 [28,8%, 95% ДИ 18,6–38,9] пациентов диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, артериальная гипертензия), за исключением состояний, являющихся противопоказаниями к назначению бедаквилина (удлинение интервала QT, декомпенсация сердечной недостаточности). У 21/80 [26,3, 95% ДИ 16,4–36,1] больных регистрировался хронический гепатит различного генеза (токсического, вирусного) в состоянии минимальной и низкой степени активности. У 20/80 [25,0%, 95% ДИ 15,3–34,7] человек наблюдалась другая патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, вторичный панкреатит, хронический холецистит). В 20/80 [25,0%, 95% ДИ 15,3–34,7] случаев диагностированы заболевания мочеполовой системы, у 10/80 [12,5%, 95% ДИ 5,1–19,9] пациентов – сахарный диабет 2-го типа.

Частота использования химиопрепаратов: бедаквилин – 100%; фторхинолоны – 100% (моксифлоксацин – 52,9% или левофлоксацин – 41,2% или спарфлоксацин – 5,9%); циклосерин/теризидон – 82,4%; протионамид – 79,4%; пипразинамид – 76,5%; капреомицин – 47,1%; этамбутол – 35,6%; ПАСК – 20,6%; канамицин/амикацин – 14,7.

Результаты лечения представлены в *таблице*.

Как видно из таблицы, исход «смерть» зафиксирован у 6 человек, среди которых у 5 пациентов на момент назначения бедаквилина установлен диагноз фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ), у одного – множественные туберкулемы в фазе распада в единственном правом легком, состояние после пульмонэктомии слева. Средняя длительность приема бедаквилина среди умерших – $8,4 \pm 6,0$ нед. (32 ± 19 дней). В качестве причин смерти данных пациентов установлена дыхательная недостаточность III степени на фоне прогрессирующего течения хронического туберкулеза в сочетании с обострением ХОБЛ.

Несмотря на высказанную высокую приверженность к проведению лечения, 15 человек досрочно прекратили ХТ, длительность приема бедаквилина среди них составила $9,7 \pm 8,0$ нед.

Эффективность ХТ через 24 нед. рассчитана среди пациентов, завершивших лечение (67/88). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии, достигнуто у 51/67 [76,1%, 95% ДИ 65,7–86,5] пациентов; культуральным методом – у 47/67 [70,1%, 95% ДИ 59,0–81,3]. Негативация мазка мокроты у значительной части больных 43/51 [84,3%, 95% ДИ 52,4–75,9] наблюдалась уже через 12 нед. терапии, отрицательные посева – у 36/47 [76,6%, 95% ДИ 41,6–65,9] – через 16 нед.

Рентгенологическая динамика туберкулеза легких оценивалась нами как дополнительный критерий эффективности, учитывая распространенность патологического процесса и выраженность фиброзных изменений в легочной ткани у исследуемых больных. Положительная динамика по результатам лучевых методов обследования установлена в 49/67 [73,1%, 95% ДИ 62,3–83,9] случаях и заключалась в частичном рассасывании инфильтративных и очаговых изменений в легких. Еще у 5/67 [7,5%, 95% ДИ 1,0–13,9] процесс в легких стабилизировался.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования было оценить профиль пациента с ШЛУ-ТБ, которому назначается бедаквилин, и оценить эффективность бедаквилин-содержащего режима в этой когорте пациентов. Выделены отдельные черты портрета пациента с ШЛУ-ТБ, которому назначается бедаквилин: человек молодого или среднего возраста независимо от гендерной принадлежности, с активной формой туберкулеза, преимущественно с хроническим течением специфического процесса, с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани, оперированный ранее по поводу туберкулеза (каждый четвертый), с высокой вероятностью наличия сопутствующей патологии со стороны бронхолегочной системы.

По сравнению с данными анализа отдельных пациентов, проведенного G.V. Migliori et al. (43% успеха в лечении ШЛУ-ТБ) [9], в нашей когорте больных ШЛУ-ТБ, получавших бедаквилин, показатель успеха составил 53,4%, что согласуется с данными большого исследования, описывающего безопасность, переносимость и эффективность бедаквилина [20], и этот показатель мог бы быть еще выше при отсутствии «отрывов от лечения». По данным некоторых авторов [17, 25], исследование когорты пациентов с ШЛУ-ТБ показало, что «основной» проблемой у значительной части этих пациентов является не столько туберкулез, сколько полная социальная дезадаптированность, что возвращает нас к вопросам перерывов и самовольного досрочного прекращения лечения. «Отрыв от лечения» – главный фактор селекции ЛУ штаммов МБТ. Среди когорты лиц, получавших бедаквилин в терапии ШЛУ-ТБ в Саратовской области, частота отрывов составила 13,6% [95% ДИ 6,3; 21,0%]. Это согласуется с данными других авторов [17]. В то же время необходимо отметить, что у лиц с ШЛУ-ТБ, в схемах которых не применялся препарат, доля отрывов достигает 27,0% [26].

Ограничением нашего исследования явился ретроспективный характер анализа данных и ограниченность выборки одной территории.

● **Таблица.** Результаты лечения ШЛУ-ТБ у пациентов, получавших бедаквилин в Саратовской области в 2017–2018 гг.

● **Table.** XDR-TB treatment outcomes in patients who received bedaquilin in the Saratov region in 2017–2018

Всего пациентов	Эффективный курс, подтвержденный клинически, микробиологически и рентгенологически		Неэффективный курс		Смерть		Досрочное прекращение химиотерапии («отрыв»)		Выбыли из-под наблюдения	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
88	47	53,4%	20	22,7%	6	6,8%	12	13,6%	3	3,4%
95% ДИ	[42,8–64,0]		[13,7–31,7]		[1,4–12,2]		[6,3–21,0]		–	

Выводы

Эффективность схем терапии с включением бедаквилина по критерию прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом бактериоскопии, составила 76,5%; культуральным методом – 70,1%. Положительная динамика по результатам лучевых методов обследования установлена у 73,1% пациентов. Значимый вклад бедаквилина в повышение эффективности терапии ШЛУ-ТБ подтверждает тот факт, что существенное число пациентов, которым назначался бедаквилин, имели хроническую форму тубер-

кулеза (ФКТ – 45,2%), неэффективный курс терапии в анамнезе, каждый четвертый больной был ранее оперирован по поводу специфической патологии и 90,9% пациентов имели сопутствующую патологию, которая существенно затрудняла выбор ПТП и проведение лечения.

Назначение в схемах лечения больных ШЛУ-ТБ с неудачами предыдущих курсов терапии бедаквилина показало целесообразность и результативность.



Поступила / Received 28.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022

Принята в печать / Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

1. Вишнеvский Б.И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Лекция. *Медицинский Альянс*. 2017;(1):29–35. Режим доступа: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/32/781>. Vishnevskiy B.I. Drug resistance of mycobacterium tuberculosis. Lecture information. *Medical Alliance*. 2017;(1):29–35 (In Russ.) Available at: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/32/781>.
2. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., Ваниев Э.В., Баласанянц Г.С., Васильева И.А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний). *Туберкулез и болезни легких*. 2020;(1):54–61. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>. Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyants G.S., Vasilyeva I.A. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;(1):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>.
3. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;(2):235–248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;(2):235–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>.
4. Васильева И.А., Баласанянц Г.С., Борисов С.Е., Бурмистрова И.А., Валиев Р.Ш., Ваниев Э.В. и др. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1/. Vasilyeva I.A., Balasanyants G.S., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V. et al. *Tuberculosis in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1/.
5. Васильева И.А., Беліловский 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;(11):5–17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>. 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. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;(11):5–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
6. Akkerman O., Aleksa A., Alfenaar J.W., Al-Marzouqi N.H., Arias-Guillén M., Belilovski E. et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a global feasibility study. *Int J Infect Dis*. 2019;(83):72–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.036>.
7. Lange C., Aarnoutse R.E., Alfenaar J.W.C., Bothamley G., Brinkmann F., Costa J. et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):645–662. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0622>.
8. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Рудакова А.В., Ловачева О.В., Глебов К.А., Черноусова Л.Н. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(6):7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V., Lovacheva O.V., Glebov K.A., Chernousova L.N. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;(6):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
9. Migliori G.B., Sotgiu G., Gandhi N.R., Falzon D., DeRiemer K., Centis R. et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:169–179. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136312>.
10. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016;(47):564–574. <https://doi.org/10.1183/13993003.00724-2015>.
11. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M., Patientia R., Rustomjee R., Page-Shipp L. et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009;360:2397–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808427>.
12. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P., de los Rios J.M., Gotuzzo E., Vasilyeva I. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014;371(8):723–732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>.
13. Guglielmetti L., Le Dû D., Jachym M., Henry B., Martin D., Caumes E. et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):188–194. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu786>.
14. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K., Hughes J., Bantubani N., Ferreira H. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):979–985. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0944>.
15. Кудлай Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;(3):41–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>. Kudlay D.A. Development and introduction into clinical practice of a new pharmacological substance from the class of diarylquinolines. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
16. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., Тетренко Т.И., Кудлай Д.А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(8):38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Tetrenko 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. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;(8):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
17. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;(7):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
18. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(6):45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;(6):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
19. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных

- туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(5):28–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- 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. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;(5):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
20. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., D'Ambrosio L., Centis R. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>.
21. Хабиров В.В., Кондакова М.Н., Зубова А.А. Первый опыт применения бедаквилина (сиртуро) в лечении больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. *Медиаль*. 2017;(1):237–238. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29194213>.
- Khabirov V.V., Kondakova M.N., Zubova A.A. The first experience of using bedaquiline (sirturo) in the treatment of patients with HIV-associated tuberculosis. *Medial*. 2017;(1):237–238 (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29194213>.
22. Баласанянц Г.С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;(9):49–54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.
- Balasanlyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;(9):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.
23. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;(2):29–35. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848/849>.
- 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. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;(2):29–35. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848/849>.
24. Otpuschennikova O., Morozova T., Doktorova N. Efficacy of linezolid-free chemotherapy schemes in patients with highly drug-resistant tuberculosis. *Eur Resp J*. 2021;58:PA3341. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA3341>.
25. Ботько Д.В., Коровина А.В. Эффективность лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью. В: Сикорский А.В., Хрыщанович В.Я. (ред.). *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020: сборник материалов LXXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 15–17 апр. Минск, 2020 г.* Минск; 2020. С. 1809–1812. Режим доступа: http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/29949/1809_1812.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Botsko D.V., Korovina A.V. Effective treatment of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. In: Sikorskii A.V., Khryshchanovich V.Ya. (eds.). *Topical issues of modern medicine and pharmacy 2020: collection of materials of the LXXIII International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, 2020 Minsk*; 2020. (In Russ.) Available at: http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/29949/1809_1812.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
26. Токтогонова А.А., Кызалакова Ж.Д., Петренко Т.И., Колпакова Т.А. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(5):36–41. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41>.
- Toktoganova A.A., Kyzalakova Z.D., Petrenko T.I., Kolpakova T.A. Experience of short-course treatment in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;(5):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41>.

Информация об авторах:

Морозова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; главный врач, Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 410056, Россия, Саратов, ул. Вольская, д. 22; ti_morozova@yandex.ru

Докторова Наталья Петровна, к.м.н., научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; drndok@mail.ru

Отпущенникова Ольга Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; barenb@mail.ru

Николенко Николай Юрьевич, научный сотрудник научно-клинического отдела, Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10; nynikolenko@me.com

Information about the authors:

Tatyana I. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Phthysiology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; Chief Physician, Saratov Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 2, Volskaya St., Saratov, 410056, Russia; ti-morozova@yandex.ru

Natalia P. Doktorova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, National Medical Research Center of Phthysiology and Infectious Diseases; 4, Build. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; drndok@mail.ru

Olga N. Otpuschennikova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, National Medical Research Center of Phthysiology and Infectious Diseases; 4, Build. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; barenb@mail.ru

Nikolay Yu. Nikolenko, Researcher, Scientific and Clinical Department, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control; 10, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia; nynikolenko@me.com

Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом

А.Г. Черменский^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>, Tchernemski@mail.ru

Т.Е. Гембицкая¹, <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>

А.В. Орлов^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>

В.Р. Махмутова³, <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

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

³ Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, пер. Учебный, д. 5

⁴ Детская городская больница Святой Ольги; 194156, Россия, Санкт-Петербург, Земледельческая ул., д. 2

Резюме

Принятая базисная терапия муковисцидоза (МВ) до последнего времени являлась симптоматической и направленной на замедление патологических процессов в основном со стороны респираторной системы и желудочно-кишечного тракта, обусловленных дефектом гена *МВТР*. Новые стратегические возможности появились с 2012 г. и были направлены на исправление дефекта гена или его продукта. Мутация в гене муковисцидоза нарушает работу белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР, или CFTR в английской транскрипции), который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. Базисным достижением для новой терапии МВ стало открытие малых молекул, восстанавливающих процессы синтеза, транспорта к мембране или работу неполноценного белка МВТР. Эффективность лекарственных средств, восстанавливающих функцию *МВТР*, связана со способностью молекул обеспечить доставку адекватного количества белка CFTR на поверхность эпителиальной клетки и/или улучшить его функциональную активность. Среди них в клинической практике выделяют корректоры и потенциаторы для фармакологического модулирования ионного транспорта. Корректоры – лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку МВТР пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (при мутациях II класса). Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком МВТР (мутации III–IV классов). Целью данной статьи является анализ литературных источников, результатов клинических испытаний по применению модуляторов МВТР, включающих сочетания потенциатора и корректора. Оценивалась их эффективность и безопасность. Использованы 20 литературных источников и приведено собственное клиническое наблюдение. Дана положительная оценка действия модулятора, сочетания потенциатора и корректора, его безопасности и хорошей переносимости. В заключении определены место и показания назначения препаратов данного класса, число больных в РФ, нуждающихся в подобном лечении.

Ключевые слова: лумакафтор, ивакафтор, *F508del*, ген *МВТР*, белок МВТР, модуляторы, потенциаторы, корректоры

Для цитирования: Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмутова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;16(4):98–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis

Alexey G. Chermensky^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>, Tchernemski@mail.ru

Tatiana E. Gembitskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>

Aleksander V. Orlov^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>

Victoriia R. Makhmutova³, <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyi Lane, St Petersburg, 194354, Russia

⁴ St Olga Children's City Hospital; 2, Agricultural St., St Petersburg, 194156, Russia

Abstract

Accepted, basic therapy of cystic fibrosis (CF), until recently, was symptomatic and aimed at slowing down pathological processes, mainly from the respiratory system and gastrointestinal tract, caused by a defect in the *CFTR* gene. New strategic opportunities have emerged since 2012 and are aimed at correcting a defect in a gene or its product. A mutation in the cystic fibrosis gene

disrupts the function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR or CFTR in English transcription), which is located on the surface of the apical membrane of epithelial cells and functions as a chloride channel. The basic achievement for the new CF therapy was the discovery of small molecules that restore the processes of synthesis, transport to the membrane, or the functioning of the defective CFTR protein. The effectiveness of drugs that restore CFTR function is related to the ability of the molecules to deliver an adequate amount of the CFTR protein to the surface of the epithelial cell and/or improve its functional activity. Among them, correctors and potentiators for pharmacological modulation of ion transport are distinguished in clinical practice. Correctors are medicinal substances that allow the mutant CFTR protein to pass through the system of intracellular quality control and take the correct location on the apical membrane (with class II mutations). The action of potentiators is aimed at restoring (activating) the function of the ion channel formed by the mutant CFTR protein (class III–IV mutations). The purpose of this article is to analyze the literature sources, the results of clinical trials on the use of CFTR modulators, including combinations of a potentiator and a corrector. Their effectiveness and safety were evaluated. Literature sources (20) are used and own clinical observation is given. A positive assessment of the action of the modulator, the combination of a potentiator and a corrector, its safety and good tolerability is given. In conclusion, the place and indications for prescribing drugs of this class, the number of patients in the Russian Federation in need of such treatment are determined.

Keywords: lumacaftor, ivacaftor, *F508del*, *CFTR* gene, CFTR protein, modulators, potentiators, correctors

For citation: Chermensky A.G., Gembitskaya T.E., Orlov A.V., Makhmutova V.R. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):98–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – генетически обусловленное, моногенное, прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов с нарушением функции ионных каналов и формированием обезвоженного вязкого секрета. Заболевание, несмотря на проводимую терапию, имеет неблагоприятный прогноз.

В патологический процесс вовлекаются в первую очередь респираторная система и желудочно-кишечный тракт. Мутация в гене муковисцидоза нарушает работу белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР, или CFTR в английской транскрипции), который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. Измененная аминокислотная последовательность препятствует процессингу (созреванию) белка, его продвижению к апикальной мембране, встраиванию его в мембрану клетки и пропускную способность для хлора. Нарушение количества и функции белка МВТР в эпителиальных клетках приводит к блокаде транспорта ионов хлора и увеличению абсорбции ионов натрия, что сопровождается дегидратацией и увеличением вязкости секрета. Как было сказано выше, в первую очередь страдает бронхиальное дерево, придаточные пазухи носа, сгущается панкреатический сок, желчь. Мокрота накапливается, инфицируется и вызывает обструкцию, воспаление и повреждение дыхательных путей, неуклонное ухудшение функции легких и развитие дыхательной недостаточности [1]; сгущение секрета поджелудочной железы приводит к тяжелой мальабсорбции, воспалительным изменениям кишечника, поражению ткани самой железы с последующим поражением островков Лангерганса и развитием МВ-ассоциированного сахарного диабета.

После открытия гена *MBTP* в 1989 г. к настоящему времени описано более 2 000 мутаций или вариантов

нуклеотидной последовательности, из них на 31.07.2020 на веб-сайте международного проекта CFTR2¹ представлены 360 клинически значимых патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *MBTP*. Наиболее распространенной мутацией у представителей белой расы является *F508del*, которая в большинстве случаев связана с появлением первых клинических признаков МВ в раннем возрасте и развитием панкреатической недостаточности [1, 2]. По данным регистра больных МВ, в Российской Федерации в 2020 г. частота мутации *F508del* (по новой номенклатуре *c.1521_1523del CTT (p.Phe508del, F508del)*) составляет 52,81%, *CFTRdele2,3* – 6,21%, *E92K* – 3,00% [2].

ТАРГЕТНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА

Муковисцидоз является достаточно тяжелым заболеванием со сниженным качеством жизни, хотя из фатальных заболеваний в детском возрасте превратился в хроническую болезнь взрослых с поражением различных систем и органов. Несмотря на достижения в терапии, направленной на устранение симптомов заболевания, увеличение продолжительности жизни пациентов, медиана прогнозируемой продолжительности жизни у лиц, гомозиготных по *F508del*, в разных странах составляет от 20 до 40–50 лет [3]. Принятая в настоящее время базисная терапия муковисцидоза (антибактериальная, муколитическая, заместительная терапия микросферическими панкреатическими ферментами) имеет целью замедление патологических процессов, обусловленных снижением содержания или активности белка МВТР. Благодаря достижениям современной генетики, биофизики, геномики и медицинской науки в целом, появились новые возможности персонализированного подхода к терапии больных МВ. Наиболее перспективным направ-

¹ <https://cfr2.org>.

лением является генно-инженерная терапия, направленная на введение в клетки здорового гена, на основе которого будет вырабатываться полноценно функционирующий хлорный канал. Однако, несмотря на десятилетия разработки данного направления (практически с 1989 г.), пока генная терапия остается терапией будущего. Очень важным результатом развития фармакотерапии МВ является стратегия лечения, направленного на восстановление структуры и функции белка МВТР. Базисным достижением для новой терапии МВ стало открытие малых молекул, восстанавливающих процессы синтеза, транспорта к мембране или работу неполноценного белка МВТР [4–6]. Эффективность лекарственных средств, восстанавливающих функцию МВТР, связана со способностью молекул обеспечить доставку адекватного количества белка CFTR на поверхность эпителиальной клетки и/или улучшить его функциональную активность (рис. 1) [7]. Это стало началом эпохи таргетной патогенетической терапии муковисцидоза.

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка МВТР, называются CFTR-модуляторами. Среди них в клинической практике выделяют корректоры и потенциаторы для фармакологического модулирования ионного транспорта.

Корректоры – лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку МВТР пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (при мутациях II класса): 4-фенилбутират/генистин, аналог силденафила – КМ11060, куркумин, VX-809.

Мишенью для потенциаторов являются молекулы мутантного белка МВТР, располагающиеся в апикальной

мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком МВТР (мутации III–IV классов). К потенциаторам относятся генистин, VX-770.

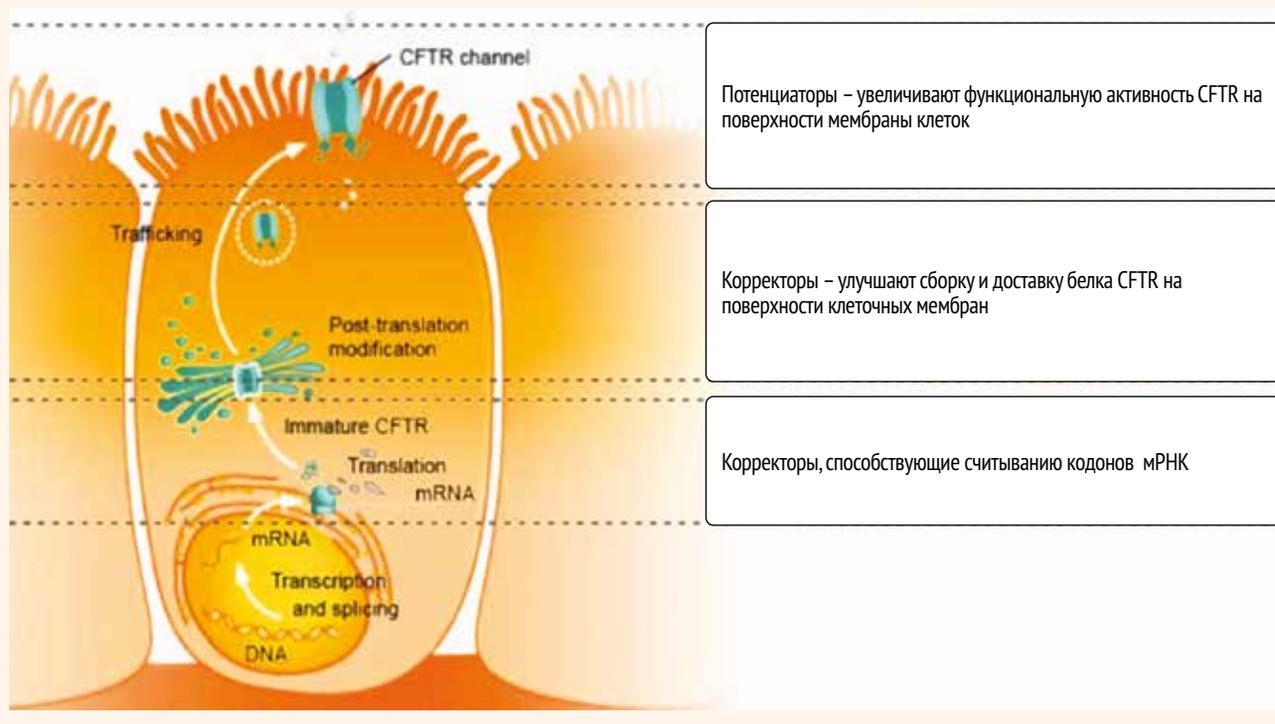
Первый одобренный к применению FDA в 2012 г. потенциатор ивакафтор успешно применяется в качестве монотерапии, а также и при комбинации с корректорами первого поколения.

В настоящее время разработано несколько одно-, двух- и трехкомпонентных препаратов. В РФ зарегистрирована комбинация Ивакафтор+Лумакафтор (Vertex Pharmaceuticals Incorporated), направленная на исправление нарушений МВТР, вызванных гомозиготным носительством мутации *F508del*. Аллельная частота *F508del* в России составляет 52%. По данным регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации в 2020 г., доля больных с генотипом *F508del/F508del* составила 28% [8].

Мутация *F508del* вызывает дефект процессинга, который резко снижает уровень белка в эпителиальной мембране. Для каналов, достигающих клеточной поверхности, мутация также нарушает открытие каналов. Вместе эти эффекты приводят к минимальной транспортной активности хлорида МВТР. Поэтому считается, что восстановление транспорта хлоридов при *F508del* требует как минимум двух шагов: коррекции клеточного неправильного процессинга для увеличения количества функционально мутировавшего МВТР и потенцирования для дальнейшего увеличения открытия каналов.

Лумакафтор представляет собой корректор, который исправляет неправильный процессинг МВТР и увеличивает количество на клеточной поверхности белка. Ивакафтор является потенциатором МВТР, который уве-

- **Рисунок 1.** Механизмы действия CFTR-модуляторов (адаптировано из [3])
- **Figure 1.** Mechanisms of action of CFTR modulators (adapted from [3])



личивает вероятность открытия каналов МВТР (т. е. долю времени, в течение которого каналы открыты) [9]. Комбинация лумакафтора с ивакафтором показала большее увеличение транспорта хлоридов, чем каждый из этих агентов по отдельности [8].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

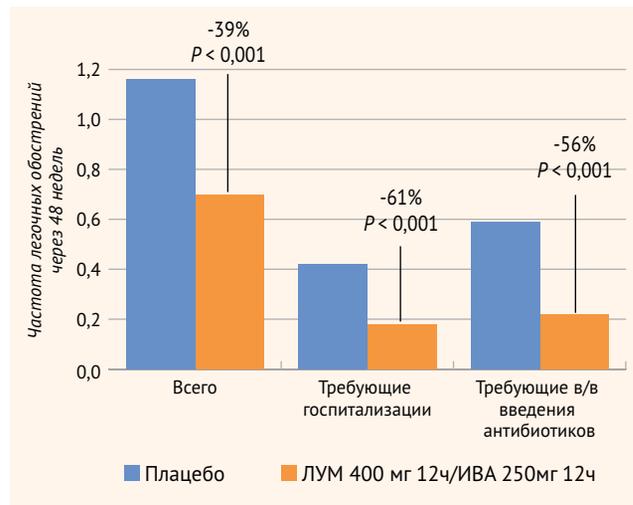
Основным исследованием эффективности и безопасности комбинации лумакафтор/ивакафтор в терапии больных МВ были два последовательных исследования TRAFFIC/TRANSPORT и PROGRESS, которые в течение 2 лет проводились в 187 центрах в Северной Америке, Европе и Австралии. Оценка эффективности показала, что улучшение функции легких было замечено уже на 15-й день и варьировало от 4,3 до 6,7% по ОФВ1 ($p < 0,001$ для всех групп). От 39 до 46% пациентов, получавших Лумакафтор/Ивакафтор (в разных режимах дозирования), отмечали улучшение ОФВ1 на 5%, от 24 до 27% – на 10% или выше. Частота обострений была значительно ниже в обеих группах, получавших лумакафтор/ивакафтор, чем в группе плацебо: на 30% ниже в группе лумакафтора (600 мг/д) и на 39% ниже в группе лумакафтора (400 мг) каждые 12 ч ($P = 0,001$ и $P < 0,001$ соответственно). На 61% снизилась частота обострений, требующих госпитализации, и на 56% – частота обострений, требующих внутривенной антибактериальной терапии (рис. 2) [10]. ОФВ1 и частота легочных обострений являются сильными предикторами выживаемости и, таким образом, остаются важными для оценки новых методов лечения муковисцидоза.

Изменение ИМТ у пациентов, которые перешли из TRAFFIC/TRANSPORT в исследование PROGRESS, носило стабильно позитивный характер (рис. 3) [11].

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 28,6% пациентов в группе плацебо и у 17,3–22,8% пациентов в группах лумакафтор/ивакаф-

● **Рисунок 2.** Частота легочных обострений через 48 нед. (адаптировано из [6])

● **Figure 2.** Rate of pulmonary exacerbations at 48 weeks (adapted from [6])

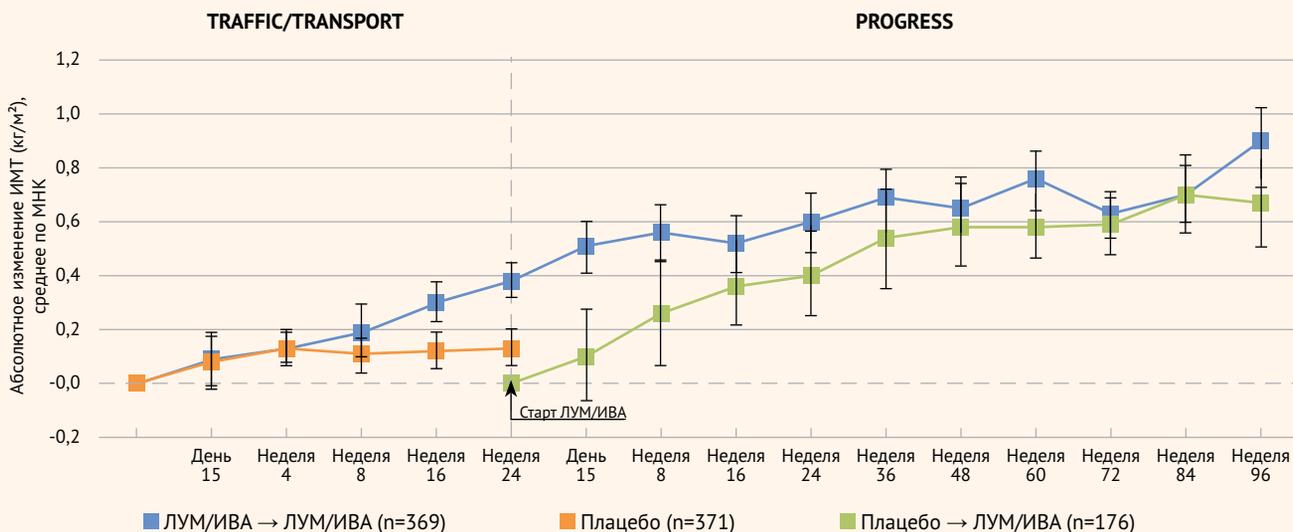


тор. Во всех группах инфекционное легочное обострение было наиболее частым серьезным нежелательным явлением (возникло у 24,1% пациентов в группе плацебо и у 13,0% пациентов в объединенных группах лумакафтора/ивакафтора). Нежелательные явления, о которых чаще всего сообщалось в группах лумакафтора/ивакафтора, отмечены преимущественно со стороны органов дыхания, большинство из них были легкой и средней степени тяжести, включали одышку и стеснение в груди. Необходимо отметить, что нежелательные явления в группах пациентов, получавших лумакафтор/ивакафтор, были преимущественно и проявлениями МВ.

У пациентов, у которых в течение 1–2 дней после начала терапии возникали нежелательные явления, связанные с респираторными симптомами, и которые

● **Рисунок 3.** Изменение ИМТ у пациентов, которые перешли из TRAFFIC/TRANSPORT в исследование PROGRESS (адаптировано из [7])

● **Figure 3.** Change in BMI in patients who switched from TRAFFIC/TRANSPORT to the PROGRESS study (adapted from [7])



не прекращали режим исследования, явления обычно разрешались в течение первых 2–3 нед. терапии.

Серьезные нежелательные явления, связанные с нарушением функции печени, не наблюдались в группе плацебо и были зарегистрированы у семи пациентов в группах получавших лумакафтор/ивакафтор. После прекращения или прерывания указанной терапии (лумакафтор/ивакафтор) функция печени у всех пациентов значительно улучшилась, а результаты функциональных проб печени вернулись к исходному уровню у шести пациентов.

Подобное исследование было проведено с участием тяжелых больных МВ с ОФВ1 менее 40% в течение 24 нед. ($n = 46$). Анализ эффективности комбинации лумакафтор/ивакафтор показал повышение индекса массы тела на 0,29 (в среднем 0,9 кг в абсолютном выражении) и двукратное снижение потребности в госпитализации (1,15 против 2,78), длительности антибактериальной внутривенной терапии (11,38 против 19,89). Профиль безопасности ЛУМ/ИВА у пациентов с ОФВ1 < 40% соответствовал установленному в других исследованиях и соответствовал ожидаемому для пациентов с прогрессирующим заболеванием легких, хотя частота респираторных НЯ была ожидаемо выше [12].

Интересной особенностью этого исследования было то, что часть пациентов в течение первых 1–2 нед. принимала препарат в половинной дозе и имела меньшие, по сравнению с полной дозой, частоту и выраженность побочных явлений.

Во Франции было проведено многоцентровое обсервационное исследование с целью оценки эффектов лечения лумакафтором/ивакафтором. В него были включены взрослые пациенты с МВ из 11 крупных центров МВ ($N = 53$). Это также было исследование тяжелых пациентов с ОФВ1 менее 40% от должного. Особенностью исследования являлось то, что это было наблюдение терапии пациентов в реальных условиях.

Среднее абсолютное изменение ОФВ1 составило +2,06% после одного месяца лечения ($p = 0,086$) и +3,19% через 3 мес. ($p = 0,009$). Но изменения индекса массы тела не наблюдалось. Респираторные нежелательные явления возникали в 51% случаев и привели к прекращению лечения в 24 случаях. Важным результатом исследования было то, что респираторные нежелательные явления в основном возникали в начале лечения и в целом разрешились в течение 2 нед. терапии [13].

В исследовании, проведенное в 38 центрах терапии МВ США, были включены 193 гомозиготных по *F508del* пациентов с муковисцидозом в возрасте 6 лет и старше. В исследовании не наблюдалось статистически значимого изменения ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем, существенных изменений в частоте госпитализаций по поводу легочных обострений и колонизации *Ps. Aeruginosa* на фоне лечения. Абсолютный ОФВ1 (в литрах) действительно увеличивался на протяжении всего исследования, вероятно, отражая влияние роста легких у детей. Уровень хлоридов пота снизился по сравнению с исходным уровнем (среднее изменение -18,5 ммоль/л; $p < 0,001$) и это снижение сохранялось на протяжении всего периода исследования. В отличие

от отсутствия значимых изменений функции легких нутриционный статус улучшился, о чем свидетельствует процентиль ИМТ у детей и абсолютный ИМТ у взрослых. Процентиль ИМТ у лиц моложе 20 лет ($n = 125$) неуклонно увеличивался на протяжении всего исследования по сравнению с исходным средним значением на 0,8% через 1 мес., на 2,9% – через 3 мес. и на 3,1% – через 12 мес. Среди лиц в возрасте 20 лет и старше ($n = 68$) ИМТ через 3 мес. увеличился на 0,21 кг/м², а через 12 мес. – на 0,42 кг/м².

Большое количество пациентов и широкий возрастной спектр позволили исследователям выявить возрастные особенности терапии лумакафтором/ивакафтором. Стратификация по возрасту показала, что значительное улучшение ОФВ1 наблюдалось только у подростков (от 12 до 18 лет) и молодых людей (от 18 до 30 лет) и у тех, у кого исходный уровень ОФВ1 был 50–90%. Нутритивные преимущества наблюдались в зависимости от возраста и тяжести заболевания и были наиболее очевидны у более молодых пациентов. Были отмечены также половые различия успешности терапии: 66% субъектов мужского пола (27 из 41) продемонстрировали положительный эффект таргетной терапии, тогда как среди женщин их было только 42% (22 из 52) [14].

Это подтверждает и имитационное моделирование пациентов с муковисцидозом в США в возрасте ≥ 6 лет, гомозиготных по мутации *F508del*. Исследование показало, что назначение таргетной терапии в возрасте 6 лет позволяет увеличить ожидаемую продолжительность жизни на 6 лет (с 17,7 лет до 24,4 лет). Чем позже назначается терапия, тем меньшее влияние на продолжительность жизни она оказывает (рис. 4) [15].

Поражение легких остается ведущей причиной тяжести течения заболевания и смертности при муковисцидозе. Однако внелегочные осложнения, такие как муковисцидоз-ассоциированный диабет, связанный с муковисцидозом, и поражение печени, являются крайне важными отягощающими факторами [16]. Печеночные проявления муковисцидоза обширны и включают неонатальный холестаз, повышение уровня трансаминаз, стеатоз печени, фокальный билиарный цирроз, мультилобулярный цирроз и портальную гипертензию. Муковисцидоз-ассоциированный диабет встречается примерно у 20% подростков и у 40–50% у взрослых [17]. Основные исследования эффективности таргетной терапии оценивали именно влияние на легочные проявления муковисцидоза, но несколько исследований касались внелегочных эффектов.

В исследовании KIWI, проведенном в 15 больницах США, Великобритании и Канады, включавшем детей в возрасте от 2 до 5 лет весом 8 кг и более, было показано положительное влияние Ивакафтора на панкреатическую функцию. Среднее абсолютное изменение фекальной эластазы-1 на 24-й нед. относительно начального уровня составило 99,8 $\mu\text{g/g}$ ($P = 0,0009$), иммунореактивного трипсиногена как маркера панкреатического стресса – 20,7 нг/мл ($P = 0,0002$). Процент пациентов с фекальной эластазой-1 < 200 $\mu\text{g/g}$ после 24 нед. терапии составлял только 77% против 96% в начале исследования, а у 41% пациентов по крайней мере в одном измерении были отмечены уров-

● **Рисунок 4.** Зависимость увеличения медианы прогнозируемой выживаемости от возраста, в котором пациент начал получать лечение комбинацией ивакафтор + лумакафтор (адаптировано из [11])

● **Figure 4.** Increase in median survival as a function of age at which the patient started treatment with ivacaftor + lumacaftor (adapted from [11])



ни фекальной эластазы более 100 $\mu\text{г/г}$ [18]. У пациентов с МВ рН проксимального отдела тонкой кишки в течение времени остается кислой. Липаза и протеаза необратимо инактивируются при низкой рН (будь то естественная или панкреатическая заместительная терапия). Средний интервал времени для достижения и поддержания рН 5,5 до применения корректора составляет около 40 мин и снижается при применении таргетной терапии до 8 мин [19].

После начала приема ивакафтора наблюдалось значительное снижение уровня кальпротектина в стуле (154,4 против 87,5 мг/кг , $p = 0,03$) и не было отмечено значительных изменений уровней М2-пируваткиназы в стуле по сравнению с периодом до начала лечения [20]. Также было показано влияние ивакафтора на частоту рецидивов панкреатита у пациентов с МВ: за 12 мес. терапии ни у одного из пациентов (у которых ранее было до 5 обострений в год) не было рецидивов панкреатита или необходимости госпитализации [21].

В исследовании, проведенном в США (635 пациентов, получавших ивакафтор, и 1 874 пациента из группы сравнения) и Великобритании (293 пациента и 1 433 пациента группы сравнения), динамика развития муковисцидоз-ассоциированного диабета была ниже в когорте пациентов, получавших таргетную терапию, чем в группе сравнения (на 12,1 против 18,3 процентных пункта) [22].

В перекрестном исследовании состояние печени у пациентов с муковисцидозом, получавших лумакафтор/ивакафтор, по данным магнитно-резонансной томографии следующее: содержание жира в протонной плотности было значительно ниже, чем у пациентов с муковисцидозом, не получавших модулятор МВТР [17].

Далее приводим клиническую демонстрацию пациента П. (собственный опыт применения комбинации лумакафтор/ивакафтор у больного муковисцидозом).

КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ

Пациент П. 2006 г. рождения является гомозиготой по мутации *F508del*. Уровень хлоридов пота 111 ммол/л . Имеет тяжелую панкреатическую недостаточность (уровень фекальной эластазы менее 15 мкг/г).

С 2018 г. регистрируется хроническая синегнойная инфекция, с учетом которой получает курсы ингаляционных противосинегнойных антибиотиков (тобрамицин, колистин) и в/в антибактериальную терапию при обострении заболевания. В апреле 2019 г. обследование показало наличие сахарного диабета, связанного с муковисцидозом. Получает низкие дозы инсулина для контроля сахара крови. В 2020 г. зарегистрирован полипозный риносинусит и подтверждены распространенные цилиндрические бронхоэктазы практически во всех отделах легких, но с преимущественным поражением левого легкого (без отрицательной динамики в сравнении с 2017 г.).

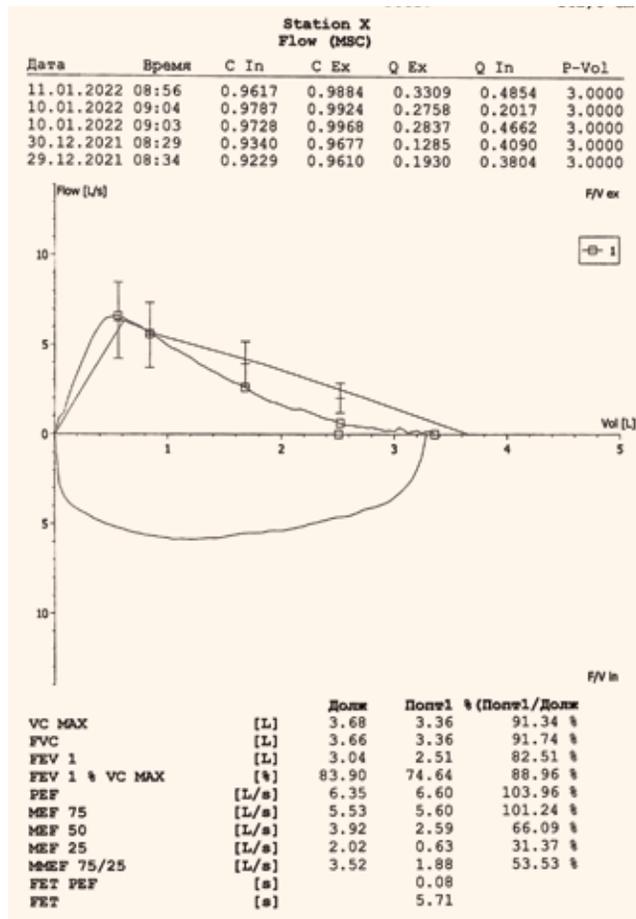
Базисная терапия включает ежедневные ингаляции гипертонических растворов соли (7%-ный NaCl с 0,1%-ным гиалуронатом натрия), дорназы альфа, противосинегнойных антибиотиков. Пациент получает внутрь препараты микросферического панкреатина в дозе 250 000 ЕД в сутки при расчете на содержание линазы, урсодезоксихолевую кислоту 500 мг/сут . Для контроля глюкозы крови ежедневно п/к получает 1 ЕД пролонгированного инсулина (препарат Лантус) и при уровне глюкозы более 10 ммоль/л дополнительно препараты инсулина короткого действия. Во время обострений заболевания, помимо антибактериальной в/в терапии, обычно дополнительно назначаются ингаляции бронхолитиков и ингаляционных стероидов (ипратропий бромид/фенотерол и будесонид). Обострения вторичного хронического бронхита до 2021 г. отмечались 2–3 раза в год и требовали курсов в/в антибактериальной терапии в течение 14–20 дней.

При обследовании в сентябре-октябре 2021 г. вес составил 43 кг , рост 162 см . МРИ = 86%, ИМТ = 16,4. Данные соответствуют белково-калорийной недостаточности (БКН) 2-й ст. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) показатели не были нарушены (ЖЕЛ = 3,36 л/с , или 91,7% от должных величин; ОФВ1 = 2,51 л/с , или 82,5% от должных величин) (рис. 1, 2).

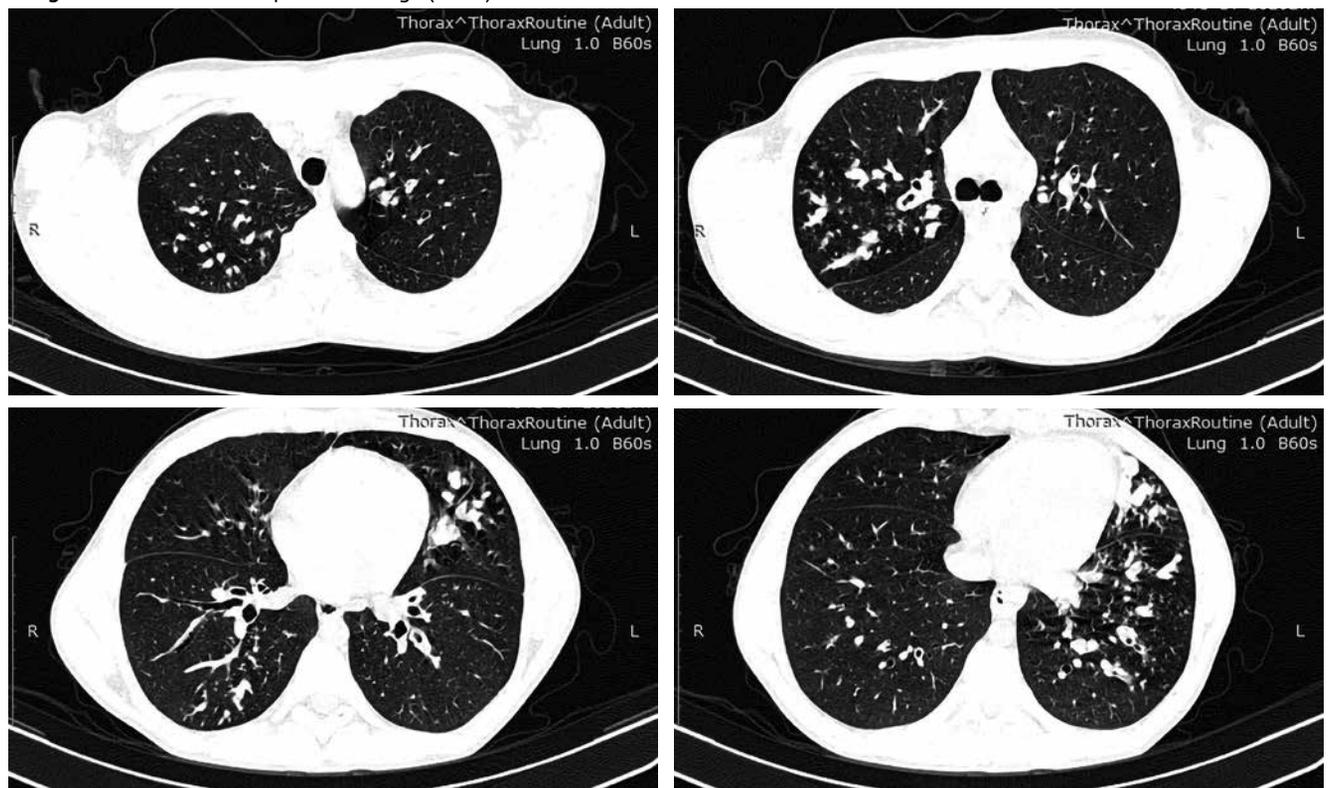
С октября 2021 г. пациент принимает постоянно препарат таргетной терапии ивакафтор 125 мг /лумакафтор 200 мг (препарат Оркамби фирмы Vertex) по 2 таблетки 2 раза в день.

Проведенное через 3 мес. исследование с анализом дневника пациента показало следующее: к концу 3-й нед. приема препарата исчезла заложенность носа, к 5-й нед. почти исчез кашель. Количество мокроты в первый месяц приема препарата увеличилось, а с 5-й нед. стало уменьшаться. К 3-му мес. приема пациент практически перестал откашливать мокроту. За 3 мес. отмечен прирост показателей ФВД (ЖЕЛ – на 6%, ОФВ1 – на 21% (рис. 7)). Прирост показателей ФВД значительно больше, чем отмечается в литературе. Возможно, сказалась большая приверженность терапии с момента применения таргетной терапии.

- Рисунок 5. Данные ФВД от 01.10.2021
- Figure 5. Spirometry data from 01.10.2021



- Рисунок 6. Данные КТ легких пациента (2020 г.)
- Figure 6. CT data of the patient's lungs (2020)

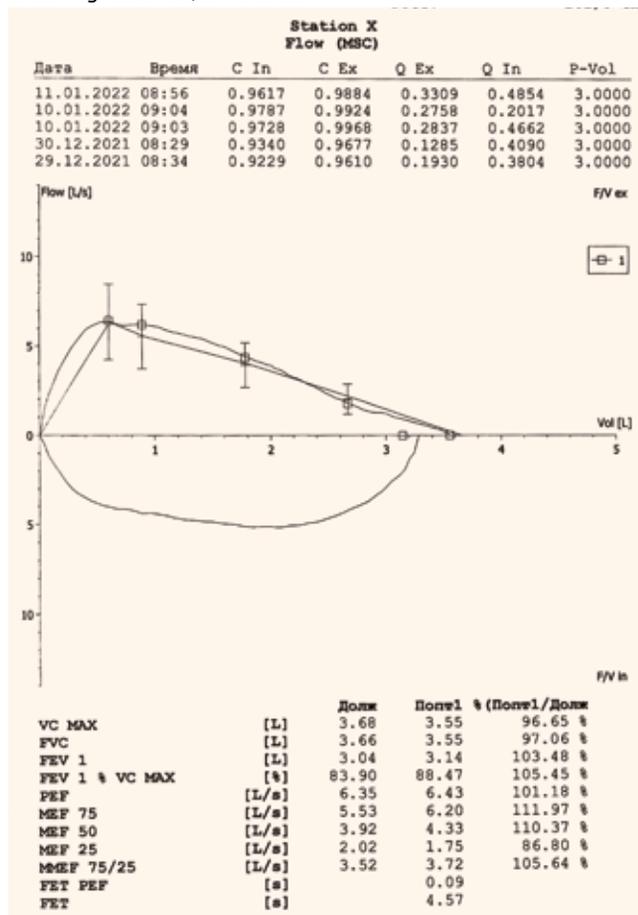


Отмечена также прибавка веса 2 кг (диета и количество принимаемых ферментов не менялись). МРИ вырос до 90%, ИМТ до 17,2 (рис. 8). В течение 4 мес. наблюдения не отмечено каких-либо побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

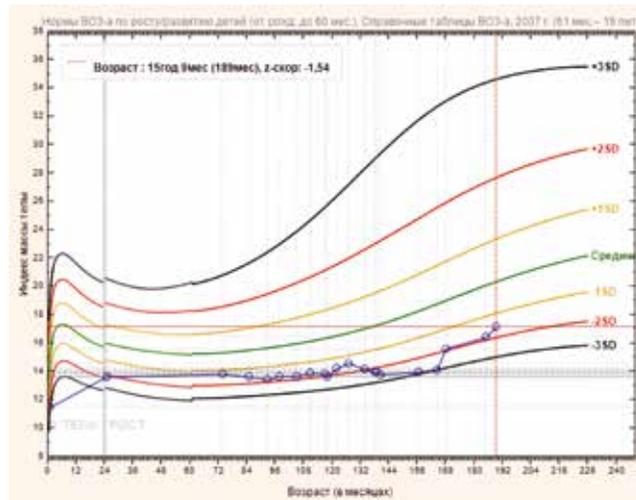
Несмотря на некоторые разногласия в результатах различных исследований, таргетная терапия комбинацией корректора и потенциатора (лумакафтор/ивакафтор) демонстрирует хорошую эффективность в отношении бронхолегочной системы, влияния на частоту обострений, в т. ч. требующих госпитализации, и потребности в антибактериальной терапии даже у тяжелых пациентов с крайне низкой легочной функцией [23]. Комплексное положительное воздействие препарата на основные проявления заболевания – поражение поджелудочной железы, печени, кишечника, нутритивный статус, состояние ферментной системы – позволяет рассчитывать на дальнейшее улучшение вентиляционной способности легких и выживаемость больных. Профиль безопасности данной комбинации хороший, большинство нежелательных явлений при применении препарата являются не реакциями на препарат, а осложнениями самого заболевания, большая часть нежелательных явлений разрешается при продолжении терапии в течение 2 нед. Скорректировать частоту и тяжесть побочных явлений можно модификацией стартовой дозы – уменьшением ее на первые 2 нед. терапии. Инструкция препарата показывает, что коррекция дозы не требуется при средней степени печеночной и почечной недостаточности и при применении боль-

- **Рисунок 7.** Данные ФВД пациента через 3 мес. приема препарата ивакафтор/лумакафтор
- **Figure 7.** Patient's respiratory function data after 3 months of taking ivacaftor/lumacaftor



шинства сопутствующих препаратов. Исследования показывают, что таргетная терапия должна назначаться как можно раньше после постановки диагноза и достижения разрешенного по инструкции возраста, тогда эффект терапии будет значительно выше. Таргетная терапия

- **Рисунок 8.** Данные ИМТ пациента. В последние 3 мес. отмечен прирост ИМТ
- **Figure 8.** Patient BMI data. In the last 3 months, an increase in BMI has been noted



лумакафтором/ивакафтором включена в Федеральные клинические рекомендации по лечению МВ [24]. Необходимо подчеркнуть значение регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации, который ведется с 2011 г. для планирования качественной и своевременной помощи больным муковисцидозом [25]. В настоящее время обеспечение детей, больных муковисцидозом, поручено Фонду поддержки детей с хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра». В настоящее время 3 ребенка с муковисцидозом, проживающие в Санкт-Петербурге, в течение года получают комбинацию лумакафтора/ивакафтора, документы на закупку препарата для 26 детей из Санкт-Петербурга и Ленинградской области переданы в Фонд «Круг добра» и утверждены.

Поступила / Received 08.02.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 23.02.2022
 Принята в печать / Accepted 28.02.2022

Список литературы / References

1. Бойцова Е.В., Гембицкая Т.Е., Иващенко Т.Э., Черменский А.Г., Москвина Д.М., Насыхова Ю.А. Генотипические особенности и фенотипические проявления муковисцидоза у больных Ленинградской области. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;(4):58–62. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/archive?show=347§ion=4355&returl=%2Fauthors%2Fshow3828%2FChermenskiy_A.G..html. Boytsova E.V., Gembitskaya T.E., Ivashchenko T.E., Chermenskiy A.G., Moskvina D.M., Nasyihova Yu.A. Genotypic features and phenotypic manifestations of cystic fibrosis in patients from Leningrad region of Russia. *Pediatrics*. 2015;(4):58–62. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/archive?show=347§ion=4355&returnurl=%2Fauthors%2Fshow3828%2FChermenskiy_A.G..html.
2. Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Степаненко Т.А. Сравнительная характеристика и особенности клинической картины заболевания взрослых больных муковисцидозом с хроническим инфицированием нижних дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и другой грамотрицательной неферментирующей флорой. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;(4):186–191. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Sravnitel'naya_harakteristika_i_osobennosti_klinicheskoy_kartiny_zabolevaniya_vzroslyh_bolnykh_mukoviscidozom_s_hronicheskim_inficirovaniem_nizhnih_dykhatelynykh_putey_Pseudomonas_aeruginosa_i_drugoy_gramotricatelynoy_nefermentiruyushey_floroy/.
3. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;(4):503–508. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1390>. Kashirskaia N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Shabalova L.A. et al. Trends in Life Expectancy of Cystic Fibrosis Patients in Moscow and their Connection with the Treatment Received: Retrospective Analysis for 1993–2013. *Current Pediatrics*. 2015;(4):503–508. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1390>.
4. Flume P.A., Van Devanter D.R. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med*. 2012;10:88. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-88>.

5. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paediatr Respir Rev*. 2006;(7 Suppl. 1):S166–169. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.213>.
6. Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr*. 2008;167(8):839–849. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0693-2>.
7. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893–899. <https://doi.org/10.1111/apa.15155>.
8. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019;(2):235–238. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>.
9. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonologiya*. 2019;(2):235–238. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>.
10. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D., Burton B., Stack J.H., Straley K.S. et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(46):18843–18848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105787108>.
11. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., Marigowda G., Huang X., Cipolli M. et al. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220–231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>.
12. Konstan M.W., McKone E.F., Moss R.B., Marigowda G., Tian S., Waltz D. et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107–118. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30427-1).
13. Taylor-Cousar J.L., Jain M., Barto T.L., Haddad T., Atkinson J., Tian S. et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):228–235. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.09.012>.
14. Hubert D., Chiron R., Camara B., Grenet D., Prévotat A., Bassinet L. et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):388–391. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.03.003>.
15. Sagel S.D., Khan U., Heltshe S.L., Clancy J.P., Borowitz D., Gelfond D. et al. Clinical Effectiveness of Lumacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. A Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(1):75–83. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-1440C>.
16. Rubin J.L., O'Callaghan L., Pelligra C., Konstan M.W., Ward A., Ishak J.K. et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Thorax*. 2019;74(13):1175-1182. <https://doi.org/10.1136/thorax-2018-024186>.
17. Megalaa R., Gopalareddy V., Champion E., Goralski J.L. Time for a gut check: Pancreatic sufficiency resulting from CFTR modulator use. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):E16–E18. <https://doi.org/10.1002/ppul.24353>.
18. Kutney K., Donnola S.B., Flask C.A., Gubitosi-Klug R., O'Riordan M., McBennett K. et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients. *World J Hepatol*. 2019;11(12):761–772. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i12.761>.
19. Davies J.C., Cunningham S., Harris W.T., Lapey A., Regelmann W.E., Sawicki G.S. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(2):107–115. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00545-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00545-7).
20. Gelfond D., Heltshe S., Ma C., Rowe S.M., Frederick C., Uluer A. et al. Impact of CFTR Modulation on Intestinal pH, Motility, and Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(3):e81. <https://doi.org/10.1038/ctg.2017.10>.
21. Ooi C.Y., Syed S.A., Rossi L., Garg M., Needham B., Avolio J. et al. Impact of CFTR modulation with Ivacaftor on Gut Microbiota and Intestinal Inflammation. *Sci Rep*. 2018;8(1):17834. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36364-6>.
22. Carrion A., Borowitz D.S., Freedman S.D., Siracusa C.M., Goralski J.L., Hadjiiladis D. et al. Reduction of Recurrence Risk of Pancreatitis in Cystic Fibrosis With Ivacaftor: Case Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):451–454. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001788>.
23. Christian F., Thierman A., Shirley E., Allen K., Cross C., Jones K. Sustained Glycemic Control With vacaftor in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019;7:232470961984289. <https://doi.org/10.1177/2324709619842898>.
24. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;(2):226–236. <https://doi.org/10.18093/0869-2021-31-2-226-236>.
25. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2021;(2):226–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-2021-31-2-226-236>.
26. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Белевский А.С., Кондратьева Е.И. и др. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). М.; 2019. 89 с. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20%D0%90%D0%9C%D0%93%20%D0%A0%D0%A0%D0%9E%20%D0%9A%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B7%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%84%D0%B8%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%B7%202019-1.pdf>.
27. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Белевский А.С., Кондратьева Е.И. et al. *Clinical guidelines. Cystic fibrosis (cystic fibrosis)*. Moscow; 2019. 89 p. (In Russ.) Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20%D0%90%D0%9C%D0%93%20%D0%A0%D0%A0%D0%9E%20%D0%9A%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B7%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%84%D0%B8%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%B7%202019-1.pdf>.
28. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л. и др. *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год*. М.; 2021. 64 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registri/site_Registre_2019.pdf.
29. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л. et al. *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019*. Moscow; 2021. 64 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registri/site_Registre_2019.pdf.

Информация об авторах:

Черменский Алексей Георгиевич, 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; Tchermenski@mail.ru

Гембицкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии 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

Орлов Александр Владимирович, к.м.н., доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; заведующий пульмонологическим отделением, руководитель городского детского центра муковисцидоза, Детская городская больница Святой Ольги; 194156, Россия, Санкт-Петербург, Земледельческая ул., д. 2

Махмутова Виктория Ринатовна, врач-пульмонолог пульмонологического отделения №2, Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5

Information about the authors:

Alexey G. Chermensky, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Institute of Pulmonology Research, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Tchermenski@mail.ru

Tatiana E. Gembitskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapeutic Pulmonology of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Aleksander V. Orlov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Head of the Pulmonology Department, Head of the City Children's Center for Cystic Fibrosis, St. Olga Children's City Hospital; 2, Agricultrual St., St Petersburg, 194156, Russia

Victoriia R. Makhmutova, Pulmonologist of the Department of Pulmonology No. 2, City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyi Lane, St Petersburg, 194354, Russia

Характеристика муковисцидоза в южных регионах России

Е.И. Кондратьева^{1✉}, elenafpk@mail.ru, С.В. Тришина², А.В. Юрьева², Н.В. Комлев², В.А. Танага², В.А. Терентьев², А.Ю. Воронкова¹, Е.Л. Амелина³, А.В. Черняк³, С.А. Красовский^{1,3}, В.Ю. Брисин⁴, М.М. Хачиян⁴, Э.В. Водовозова⁵, Е.А. Енина^{5,6}, Л.Н. Леденева⁵, Е.Т. Ягубянц⁷, М.М. Чепурная⁷

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

² Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

⁴ Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1

⁵ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

⁶ Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

⁷ Областная детская клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14

Резюме

Введение. Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание с генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. Расширение диапазона знаний об особенностях течения заболевания в разных регионах важно для достижения цели по улучшению качества и продолжительности жизни.

Цель. Проанализировать особенности течения МВ в субъектах Южного федерального округа, Ставропольского края.

Материалы и методы. Использовались данные Национального регистра больных МВ РФ 2016 г.

Результаты. Имеются клинико-генетические особенности между областями ЮФО и Ставропольским краем СКФО и в целом с РФ. Анализ данных показал различия показателей: доля пациентов в возрасте ≥ 18 – самая низкая в Республике Крым (14,9%), в Ростовской области самый низкий показатель среднего возраста пациентов ($9,0 \pm 6,3$) и самый низкий возраст постановки диагноза – $2,2 \pm 3,1$ года. Поздние сроки установления диагноза были выявлены в Ставропольском крае ($4,0 \pm 8,0$ года), но здесь имеется один из самых высоких показателей среднего возраста больных МВ ($14,1 \pm 11,5$), удельный вес взрослых пациентов (23,3%) и самая низкая аллельная частота *F508del*, что определяется высоким числом пациентов с «мягким» генотипом. Имеется высокая доля пациентов с неопределенным генотипом. Низкая доля двух выявленных генетических вариантов гена *CFTR* регистрируется у пациентов Республики Крым. Выявлена низкая частота *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter spp.*, а в Ростовской области выявлена высокая инфицированность микобактериями. ОФВ₁ у детей и взрослых был ниже в Ростовской области и Ставропольском крае. Во всех регионах имеется несоответствие высеву флоры и терапии азитромицином и тяжести генотипа с применением панкреатических ферментов.

Выводы. Проведен анализ данных регистра, позволяющий обосновать необходимость изучения региональных особенностей течения МВ с целью дифференцированного планирования мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, региональные особенности, генетика, инфекция, функция легких, терапия

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Тришина С.В., Юрьева А.В., Комлев Н.В., Танага В.А., Терентьев В.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Красовский С.А., Брисин В.Ю., Хачиян М.М., Водовозова Э.В., Енина Е.А., Леденева Л.Н., Ягубянц Е.Т., Чепурная М.М. Характеристика муковисцидоза в южных регионах России. *Медицинский совет.* 2022;16(4):108–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-108-119>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of mukoviscidosis in the southern regions of Russia

Elena I. Kondratieva^{1✉}, elenafpk@mail.ru, Svetlana V. Trishina², Alla V. Yurieva², Nikolay V. Komlev², Valeria A. Tanaga², Vyacheslav A. Terentiev², Anna Yu. Voronkova¹, Elena L. Amelina³, Alexander V. Chernyak³, Stanislav A. Krasovskiy³, Victor Yu. Brisin⁴, Magda M. Khachiyani⁴, Ella V. Vodovozova⁵, Elena A. Enina^{5,6}, Larisa N. Ledeneva⁵, Elena T. Yagubyan⁷, Maria M. Chepurnaya⁷

¹ Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

² Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia

³ Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

⁴ Children's Regional Clinical Hospital; 1, Victory Square, Krasnodar, 350063, Russia

⁵ Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

⁶ Regional Children Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

⁷ Regional Children's Clinical Hospital; 14, 339th Rifle Division St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis (CF) is a hereditary disease with genetic heterogeneity and clinical polymorphism. Expanding the range of knowledge about the characteristics of the course of the disease in different regions is important to achieve the goal of improving the quality and life expectancy.

Purpose. Comparative analysis of the features of the course of CF in the subjects of the Southern Federal District, Stavropol Territory.

Methods. Data from the National Register of Patients of the RF MV 2016 were used.

Results: there are clinical and genetic features between the regions of the Southern Federal District and the Stavropol Territory of the North Caucasus Federal District and in general with the Russian Federation. Analysis of the data showed differences in indicators: the proportion of patients aged ≥ 18 is the lowest in the Republic of Crimea (14.9%), in the Rostov region the lowest average age of patients (9.0 ± 6.3), and the lowest age of diagnosis 2.2 ± 3.1 years. Late terms of diagnosis were revealed in the Stavropol Territory (4.0 ± 8.0 years), but here there is one of the highest average age of CF patients (14.1 ± 11.5), the proportion of adult patients (23.3%) and the lowest allelic frequency of *F508del*, which is determined by the high number of patients with a "soft" genotype. There is a high proportion of patients with an undetermined genotype. A low proportion of two identified genetic variants of the *CFTR* gene is registered in patients of the Republic of Crimea. A low frequency of Burkholderia cepacia complex and Achromobacter spp was revealed, and a high infection with non-tuberculous mycobacteria was revealed in the Rostov region. FEV1 in children and adults was lower in Rostov Region and Stavropol Territory. In all regions, there is a discrepancy between the seeding of flora and azithromycin therapy and the severity of the genotype with the use of pancreatic enzymes.

Conclusions. Analysis of the data of the registry, which allows substantiating the need to study the regional characteristics of the course of CF in order to differentiate the planning of measures to improve the quality of medical care for patients with CF.

Keywords: cystic fibrosis, register, regional features, genetics, infection, life span, therapy

For citation: Kondratieva E.I., Trishina S.V., Yurieva A.V., Komlev N.V., Tanaga V.A., Terentiev V.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Brisin V.Yu., Khachiyan M.M., Vodovozova E.V., Enina E.A., Ledeneva L.N., Yagubyants E.T., Chepurnaya M.M. Characteristics of mukoviscidosis in the southern regions of Russia. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(4):108–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-108-119>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также всех жизненно важных органов и систем [1–6]. За последние десятилетия значительно увеличилось общее число больных, достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении данного заболевания – возросла выживаемость детей и доля взрослых пациентов, улучшилось качество их жизни [7–13]. В России с 2011 г. ежегодно формируется регистр больных МВ с единым форматом представления данных. Такая форма базы данных позволяет проводить мониторинг и контроль над течением заболевания, а также оценивать основные демографические, генетические, функциональные, микробиологические и клинические характеристики больных МВ. Данные Национального регистра дают возможность оценить влияние различных факторов на состояние больных, сравнивать организацию медицинской помощи и противоэпидемиологических мероприятий в регионах [14–16].

В Национальный регистр больных МВ включены данные 81 региона – субъектов Российской Федерации (РФ), Москвы и Московской области и Санкт-Петербурга. Представленные демографические и данные о состоянии здоровья больных МВ из разных регионов являются неоднородными [17, 18].

Имеется первый опыт анализа здоровья пациентов Краснодарского края в сравнении с Московским регио-

ном и Красноярским краем [19]. Сравнительная характеристика здоровья пациентов с МВ, проживающих в территориально близких регионах юга РФ, не проводилась.

В связи с этим было решено провести сравнительную характеристику демографических данных и здоровья пациентов с МВ в трех субъектах Южного федерального округа (Краснодарский край, Ростовская область, Республика Крым) и граничащего с ним с юга одного из субъектов Северо-Кавказского федерального округа (Ставропольский край) [20, 21] для выявления региональных особенностей течения МВ.

Цель исследования – провести сравнительный анализ демографических, генетических особенностей МВ на юге РФ и характеристику здоровья пациентов с МВ для обоснования и дифференцированного планирования мероприятий по улучшению медицинской помощи с целью повышения качества и продолжительности жизни больных МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе проведен сравнительный анализ данных больных с МВ ($n = 294$), которые наблюдались в южных регионах России: Краснодарский край, Ростовская область, Республика Крым (Южный федеральный округ, $n = 221$) и Ставропольский край (Северо-Кавказский федеральный округ, $n = 73$). Сравнение проводилось по данным Национального регистра МВ 2016 г. [15]. При этом формат регистра соответствовал Европейскому регистру больных МВ [22, 23]. Пациенты

Краснодарского края наблюдались на базе двух стационаров: ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗКК и ГБУЗ НИИ «Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» МЗКК; пациенты Ростовской области – в ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», пациенты Республики Крым – в ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», пациенты Ставропольского края – в ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница».

На 31.12.2016 г. с подтвержденным диагнозом «МВ», установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования, на диспансерном наблюдении находились: в Краснодарском крае – 87 больных (43 мужского и 44 женского пола), в Ростовской области – 87 пациентов (38 мужского и 49 женского пола), в Республике Крым – 47 пациентов (24 мужского и 23 женского пола), в Ставропольском крае – 73 пациента (40 мужского и 43 женского пола). Достоверно значимых отличий по полу в сравниваемых группах не было.

При анализе анамнестических данных оценивали: срок установления диагноза, хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж, функцию легких, осложнения течения МВ.

Состояние функции легких анализировали по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Исследования проводили в соответствии с критериями ERS/ATS в группе детей, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии [24–26].

Микробиологические исследования флоры дыхательных путей проводились в региональных бактериологических лабораториях. Хронический высеив диагностировали согласно рекомендациям [27, 28]. Генетические исследования гена *CFTR* проводили путем определения аллельной частоты всех обнаруженных мутаций, идентификации степени «тяжести» генотипа (для «тяжелого» обязательно было наличие мутации I–III класса, для «мягкого» – хотя бы одной мутации IV–V класса) [29–32]. Генетическое обследование больных проводилось в сертифицированных лабораториях: в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации, Медико-генетическом центре «Геномед» (Ставрополь, Ростов-на-Дону).

Объем терапии анализировался на основании данных, представленных в Национальном регистре больных МВ 2016 г.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD), медианы (Me) (нижний квартиль; верхний квартиль). Количество пациентов (n) использовалось для категориальных переменных. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера, непрерывные переменные – с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным регистра МВ 2016 г., в Южном федеральном округе 271 больной МВ, из них взрослых – 57 (21,03%), в Северо-Кавказском федеральном округе – 150 больных МВ, из них взрослых – 22 (14,66%). В изучаемых регионах данная тенденция сохранялась. Взрослые пациенты с МВ составили: в Краснодарском крае – 26,4%, в Ставропольском крае – 23,3%, в Республике Крым – 14,9%, в Ростовской области число взрослых пациентов с МВ было минимальным – 8% (табл. 1).

Относительно большее число взрослых пациентов с МВ в Краснодарском и Ставропольском краях можно объяснить более чем 25-летним опытом работы специалистов, прошедших обучение в ведущих европейских центрах, доступностью к проведению диагностических мероприятий, а также использованием современных лекарственных средств для лечения МВ уже с середины 90-х гг. прошлого столетия, что позволило своевременно внедрить динамическое наблюдение пациентов с данной патологией. Эти данные сопоставимы с общими показателями по РФ.

Частота МВ на 100 тыс. населения в Ставропольском крае и Республике Крым не имела различий (2,603 и 2,458), несколько меньше частота МВ в Ростовской области (2,056) и самая низкая – в Краснодарском крае (1,562). Доля пациентов с МВ в Краснодарском крае и Ростовской области была одинакова и составляла по 32,1%, максимальная доля пациентов с МВ в федеральном округе была в Ставропольском крае (48,67%), а минимальная – в Республике Крым (17,34%). Выбор для анализа данных регионов с высокой долей встречаемо-

● **Таблица 1.** Демографические данные по южным регионам РФ на 2016 г.

● **Table 1.** Demographic data on the southern regions of the Russian Federation as of 2016

Регион	Население, n	Общее количество больных МВ, n	Взрослые		Частота 1/100 тыс.	Доля в федеральном округе, %	Доля в общем регистре, %
			n	%			
Краснодарский край	5570945	87	3	26,4	1,562	32,1	2,85
Ставропольский край	2804383	73	7	23,3	2,603	48,67	2,39
Республика Крым	1912168	47	7	14,9	2,458	17,34	1,54
Ростовская область	4231355	87	7	8,0	2,056	32,1	2,85
Данные регистра по регионам РФ	112792127	3049	62	20,9 (22,0)	2,429 (2,325)	-	100

сти в федеральном округе позволяет выявлять демографические особенности и закономерности МВ.

Повсеместно наблюдается устойчивая тенденция роста числа пациентов с МВ, в т. ч. в субъектах РФ. Рассмотрев динамику численности больных МВ по регионам России, участвующих в регистре за период с 2011 по 2016 г., можно констатировать, что численность пациентов с МВ возросла с 2 916 до 3 049 человек (+133). Из изучаемых регионов в регистре представлены только данные по Краснодарскому краю. Так, количество пациентов увеличилось с 72 (взрослых – 16) в 2011 г. до 87 (взрослых – 23) в 2016 г.

При анализе демографических данных важно учитывать организацию помощи больным МВ и своевременность диагностики заболевания как факторы, влияющие на продолжительность жизни. Из *табл. 2* видно, что средний возраст пациентов (общая группа детей и взрослых) в Краснодарском крае (группа 1) составил $11,3 \pm 8,4$ года, в Ставропольском крае (группа 2) – $14,1 \pm 11,5$ года, в Республике Крым (группа 3) – $10,5 \pm 8,0$ года, в Ростовской области (группа 4) – $9,0 \pm 6,3$ года. Установлено, что средний возраст больных МВ в Ростовской области достоверно меньше, чем в Краснодарском и Ставропольском краях ($p_{1,4} = 0,041$ и $p_{2,4} = 0,001$ соответственно). Средний возраст детей, страдающих МВ в Краснодарском крае, ниже, чем в Ставропольском крае, но различия не являются статистически достоверными ($p_{1,2} = 0,071$). Таким образом, в южных регионах России наиболее благоприятный прогноз для увеличения продолжительности жизни больных МВ выявлен в Ставропольском и Краснодарском краях. В Ростовской области необходим детальный анализ показателей, отражающих факторы, влияющие на продолжительность жизни, поскольку в этом регионе высокая доля пациентов в федеральном округе (32,1%), самый низкий показатель среднего возраста пациентов ($9,0 \pm 6,3$). Средний возраст пациентов в Краснодарском и Ставропольском краях был сопоставим со средним возрастом пациентов в РФ – $12,2 \pm 9,5$ года.

Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет сопоставима с данными Регистра по РФ (24,3%) в Ставропольском крае (23,3%) и незначительно выше в Краснодарском крае (27,2%), более низкий показатель в Республике Крым – 14,9%. Самая низкая доля пациентов старше 18 лет в Ростовской области (8,0%), что достоверно ниже в сравнении с Краснодарским и Ставропольским краями ($p_{1,4} = 0,001$; $p_{2,4} = 0,001$).

При анализе данных диагностики МВ установлено, что средний срок установления диагноза «МВ» в Краснодарском крае (группа 1) составил $2,3 \pm 4,2$ года, в Ставропольском крае (группа 2) – $4,0 \pm 8,0$ года, в Республике Крым (группа 3) – $3,2 \pm 5,2$ года, в Ростовской области (группа 4) – $2,2 \pm 3,1$ года. Статистически достоверных различий по сроку установления диагноза между 4 регионами между собой и РФ ($3,1 \pm 5,8$) не зарегистрировано.

При сравнительном анализе доли пациентов, выявленной по неонатальному скринингу для ранней диагностики МВ, установлено, что в Ростовской области 50,6% больным МВ диагноз был установлен по скринингу,

в Краснодарском крае – 45,6% пациентам, что достоверно выше, чем в Ставропольском крае и Республике Крым. В Ставропольском крае и Республике Крым доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу составила 27,4 и 27,7% соответственно.

При сравнительном анализе охвата неонатальным скринингом и своевременности диагностики установлено, что в Ростовской области охват неонатальным скринингом составлял 50,6% больных МВ, в Краснодарском крае – 48,26% пациентов, что достоверно выше, чем в Ставропольском крае и Республике Крым. В Ставропольском крае и Республике Крым охват неонатальным скринингом составил 27 и 27,7% соответственно. Таким образом, среди южных регионов России самый высокий охват неонатальным скринингом на МВ в Ростовской области и Краснодарском крае.

Однако количество позитивных результатов при проведении неонатального скрининга на МВ в Ростовской области – 75%, в то время как в Республике Крым – 100%, в Краснодарском крае – 90,5%, в Ставропольском крае – 90,0%. Достоверных различий по количеству больных, полу, статусу и наличию мекониевого илеуса между группами пациентов представленных регионов выявлено не было.

Охват генетическим обследованием пациентов с МВ был ниже в Ставропольском крае. Доля двух выявленных генетических вариантов гена *CFTR* была самой низкой в Республике Крым (48,8%). Сопоставимой с данными РФ (73,4%) доля двух выявленных генетических вариантов гена *CFTR* была в Краснодарском крае (71,4%) и Ставропольском крае (72,1%). Доля пациентов с выявленным одним генетическим вариантом была наибольшей в Республике Крым (46,5%), что более чем в 2 раза больше, чем в Краснодарском и Ставропольском краях (17,9 и 23,0% соответственно) и РФ в целом (20,8%).

Аллельная частота генетического варианта *F508del* и количество пациентов с генотипом *F508del/F508del* были также самыми низкими в Республике Крым и Ставропольском крае. При этом число пациентов с генотипом *F508del/неF508del* в этих регионах было выше, чем в Краснодарском крае, что, вероятно, связано с национальным составом данных регионов. Количество пациентов с неопределенным генотипом при проведении ДНК-диагностики было самым высоким в Республике Крым (51,2%) и Ростовской области (43%) (*табл. 3*).

Микробиологический статус пациентов с МВ изучаемых регионов показал, что *Staphylococcus aureus* достоверно реже диагностировался у пациентов в Краснодарском крае (*табл. 4*), а хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* реже отмечалось в Республике Крым и Ставропольском крае. В Ставропольском крае реже выявлялся интермиттирующий высев *Pseudomonas aeruginosa*. *Burkholderia cepacia complex* встречалась в единичных случаях, в Республике Крым не обнаружена, как и *Achromobacter spp.*, в отличие от данных по РФ. В Ростовской области выявлена высокая инфицированность пациентов с МВ нетуберкулезными микобактериями.

Результаты исследования свидетельствуют, что инфицирование пациентов НПГОФ в Ростовской области

● **Таблица 2.** Основные показатели, отражающие течение заболевания, у пациентов с муковисцидозом четырех южных регионов России

● **Table 2.** Key indicators showing the disease course in patients with cystic fibrosis in four southern regions of Russia

Показатель	Краснодарский край, (1)	Ставропольский край, (2)	Республика Крым, (3)	Ростовская область, (4)	Все регионы РФ, 2016	Достоверность, р
Общее число, n, М/Ж	92 45/47	73 40/33	47 24/23	87 38/49	3049	$p_{1,2} = 0,518$ $p_{1,3} = 0,838$ $p_{1,4} = 0,546$ $p_{2,3} = 0,732$ $p_{2,4} = 0,227$ $p_{3,4} = 0,482$
Статус больных						
живы, n умерли, n	90 2	72 1	47 0	86 1	2996 53	$p_{1,2} = 0,518$ $p_{1,3} = 0,838$ $p_{1,4} = 0,546$ $p_{2,3} = 0,732$ $p_{2,4} = 0,227$ $p_{3,4} = 0,482$
Возраст, годы						
М ± SD Ме (IQR)	11,3 ± 8,4 10,0 (15,1)	14,1 ± 11,5 12,1 (11,7)	10,5 ± 8,0 8,3 (9,7)	9,0 ± 6,3 8,2 (7,4)	12,2 ± 9,5 9,7 (12,9)	$p_{1,2} = 0,071$ $p_{1,3} = 0,620$ $p_{1,4} = 0,041^*$ $p_{2,3} = 0,070$ $p_{2,4} = 0,001^*$ $p_{3,4} = 0,220$
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, n (%)	25 (27,2)	17 (23,3)	7 (14,9)	7 (8,0)	741 (24,3)	$p_{1,2} = 0,618$ $p_{1,3} = 0,058$ $p_{1,4} = 0,001^*$ $p_{2,3} = 0,052$ $p_{2,4} = 0,001^*$ $p_{3,4} = 0,684$
Возраст установления диагноза, годы						
М ± SD Ме (IQR)	2,3 ± 4,2 0,4 (2,3)	4,0 ± 8,0 0,4 (3,8)	3,2 ± 5,2 1,0 (2,6)	2,2 ± 3,1 0,8 (2,6)	3,1 ± 5,8 0,5 (3,1)	$p_{1,2} = 0,082$ $p_{1,3} = 0,300$ $p_{1,4} = 0,887$ $p_{2,3} = 0,560$ $p_{2,4} = 0,061$ $p_{3,4} = 0,203$
Мекониевый илеус						
Всего, количество, n (%)	11 (12,0)	1 (1,4)	5 (10,6)	7 (8,0)	7,7	$p_{1,2} = 0,261$ $p_{1,3} = 0,919$ $p_{1,4} = 0,652$ $p_{2,3} = 0,400$ $p_{2,4} = 0,488$ $p_{3,4} = 0,791$
оперирован, n (%)	11 (12,0)	1 (1,4)	5 (10,6)	7 (8,0)	6,6	–
не оперирован, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0	–
Неонатальный скрининг						
Всего, количество, n (%)	42 (45,6)	20 (27,4)	13 (27,7)	44 (50,6)	44,7	$p_{1,2} = 0,044^*$ $p_{1,3} = 0,055$ $p_{1,4} = 0,457$ $p_{2,3} = 0,921$ $p_{2,4} = 0,009^*$ $p_{3,4} = 0,014^*$
из них позитивно, n (%)	38 (90,5)	18 (90,0)	13 (100)	33 (75,0)	73,0	–

Примечание: применялся р – критерий Манна – Уитни. *р – для общей группы пациентов, включая взрослых.

● **Таблица 3.** Генетическое обследование пациентов с муковисцидозом изучаемых регионов
 ● **Table 3.** Genetic screening test for patients with cystic fibrosis in the study regions

Показатель	Краснодарский край (1)	Ставропольский край (2)	Республика Крым (3)	Ростовская область (4)	Регистр РФ, 2016, %	Достоверность, p
Генетическое исследование, охват, количество, n (%)	84 (91,3)	61 (83,6)	43 (91,5)	79 (90,8)	90,4	$p_{1,2} = 0,518$ $p_{1,3} = 0,987$ $p_{1,4} = 0,955$ $p_{2,3} = 0,463$ $p_{2,5} = 0,431$ $p_{3,4} = 0,949$
Доля выявленных генетических вариантов гена CFTR						
Два выявленных генетических варианта, n (%)	60 (71,4)	44 (72,1)	21 (48,8)	45 (57,0)	73,4	$p_{1,2} = 0,816$ $p_{1,3} = 0,090$ $p_{1,4} = 0,261$ $p_{2,3} = 0,056$ $p_{2,5} = 0,175$ $p_{3,4} = 0,390$
Один выявленный генетический вариант, n (%)	15 (17,9)	14 (23,0)	20 (46,5)	33 (41,8)	20,8	-
Оба генетических варианта не выявлены, n (%)	9 (10,7)	3 (4,9)	2 (4,7)	1 (1,2)	5,8	-
<i>F508de/F508del</i> , n (%)	39 (46,2)	12 (19,7)	6 (13,9)	21 (26,6)	28,3	$p_{1,2} = 0,019$ $p_{1,3} = 0,014$
<i>F508del/неF508del</i> , n (%)	27 (32,1)	34 (55,7)	27 (62,8)	47 (59,5)	47,2	-
<i>HeF508del/неF508del</i> , n (%)	18 (21,4)	15 (24,6)	10 (23,3)	11 (13,9)	24,5	-
<i>F508del</i> , аллельная частота, %	105 (62,5)	58 (47,5)	39 (45,3)	89 (56,3)	52,06	$p_{1,2} = 0,029$ $p_{1,3} = 0,025$ $p_{1,4} = 0,336$
Мягкий генотип, n (%)	6 (7,1)	8 (13,1)	4 (9,3)	5 (6,3)	-	$p_{1,2} = 0,459$ $p_{1,3} = 0,526$ $p_{1,4} = 0,902$ $p_{2,3} = 0,961$ $p_{2,4} = 0,568$ $p_{3,4} = 0,610$
Тяжелый генотип, n (%)	56 (66,7)	36 (59,0)	17 (39,5)	40 (50,6)	-	-
Генотип не определен, n (%)	22 (26,2)	17 (27,9)	22 (51,2)	34 (43,0)	-	-

и Ставропольском крае достоверно выше, чем в Краснодарском крае и Республике Крым. В двух последних регионах этот показатель эквивалентен общероссийскому.

Основным показателем здоровья пациентов с МВ является респираторная функция по данным спирометрии (табл. 5). Результаты показали, что самый высокий охват данным исследованием среди детей от 6 до 18 лет был в Ростовской области (100%) и Ставропольском крае (87%). Показатели ОФВ₁ у детей был и ниже в этих же регионах, возможно, за счет полноты охвата исследованием. Среди взрослых пациентов низкая функция по ОФВ₁ отмечалась также в Ростовской области и Ставропольском крае, но без статистически значимой разницы. В общей группе пациентов старше 6 лет низкие показатели также были в Ростовской области по обоим изучаемым показателям.

Сравнительная характеристика получаемой терапии в изучаемых регионах показала, что в Краснодарском и Ставропольском краях гипертонический раствор натрия

хлорида для ингаляций использовался значительно реже, чем в Республике Крым (в 3 раза) и Ростовской области (в 4 раза). В Краснодарском и Ставропольском краях достоверно чаще, чем в других регионах и РФ, применяли ингаляционные антибактериальные препараты (76,1 и 82,4% соответственно). Антибактериальные препараты ингаляционные и для внутривенного введения достоверно реже назначались в Республике Крым (42,6 и 53,2%), что сопоставимо с данными по РФ. Следует отметить, что в Республике Крым реже встречалась синегнойная инфекция. Возможно, это определяло и достоверно низкое число пациентов, получавших бронходилататоры в Республике Крым (42,6%). В этом же регионе гипертонический раствор хлорида натрия использовали в терапии 66,0% пациентов. В Ставропольском крае антибиотики пероральные назначались значительно реже (44,1%). Азитромицин в субингибирующей дозе реже назначался в Краснодарском крае (40,9%) по сравнению с Ростовской областью (58,6%). Во всех изучаемых регионах этот вид терапии применялся чаще, чем в РФ.

● **Таблица 4.** Микробиологический статус больных муковисцидозом изучаемых регионов, n (%)

● **Table 4.** Microbiological status of patients with cystic fibrosis in the study regions, n (%)

Показатель	Краснодарский край, n = 88, (1)	Ставропольский край, n = 68, (2)	Республика Крым, n = 47, (3)	Ростовская область, n = 87, (4)	Данные регистра РФ, 2016, (%)	Достоверность, p
Не выявлено	30 (34,1)	23 (33,8)	17 (36,2)	16 (18,4)		-
<i>Staphylococcus aureus</i> , монокультура,	26 (29,5) 19 (21,6)	38 (55,9) 29 (42,6)	24 (51,1) 16 (34,0)	52 (59,8) 22 (25,3)	58	$p_{1,2} = 0,000$ $p_{1,3} = 0,025$ $p_{1,4} = 0,001$
MRSA, n (%)	1 (1,1)	1 (1,5)	1 (2,1)	0	4,0	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , хр. инфицирование, монокультура	37 (42,0) 29 (33,0)	11 (16,2) 6 (8,8)	11 (23,4) 3 (6,4)	49 (56,3) 19 (21,8)	31,6	$p_{1,2} = 0,010$ $p_{2,4} = 0,000$ $p_{3,4} = 0,002$
Интермиттирующий высев	15 (17,0)	6 (8,8)	13 (27,7)	19 (21,8)	15,2	-
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	1 (1,1)	2 (2,9)	0	1 (1,1)	6,0	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2 (2,9)	2 (4,3)	0	3,5	-
<i>Achromobacter spp.</i>	2 (2,3)	3 (4,4)	0	1 (1,1)	4,4	-
НПГОФ	4 (4,5)	18 (26,5)	4 (8,5)	30 (34,5)	8,4	$p_{1,2} = 0,020$ $p_{1,4} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,019$
Нетуберкулезные микобактерии	0	1 (1,5)	0	6 (6,9)	0,7	-

● **Таблица 5.** Респираторная функция у больных муковисцидозом по данным спирометрии

● **Table 5.** Respiratory function in patients with cystic fibrosis according to the spirometry results

Группа	Показатель	Краснодарский край, (1)	Ставропольский край, (2)	Республика Крым, (3)	Ростовская область, (4)	Данные регистра РФ, 2016, (%)	Достоверность, p
Дети от 6 до 18 лет	N	29 из 38 (76%)	33 из 38 (87%)	19 из 28 (68%)	55 из 55 (100%)	70,5%	
	ОФВ ₁ , % долж.	81,7 ± 16,0 81,0 (17,0)	74,7 ± 31,0 70,5 (23,9)	83,6 ± 37,7 82,0 (56,7)	63,1 ± 20,9 59,4 (27,0)	80,8 ± 23,0 76,1 (37,4)	$p_{1,4} = 0,00$ $p_{2,4} = 0,00$ $p_{3,4} = 0,00$
	ФЖЕЛ, % долж.	81,8 ± 12,5 82,0 (14,0)	99,2 ± 32,2 95,6 (31,0)	87,2 ± 46,8 77,0 (41,0)	65,3 ± 20,4 61,7 (26,5)	83,1 ± 23,5 85,0 (31,6)	$p_{1,2} = 0,08$ $p_{1,4} = 0,00$ $p_{2,4} = 0,03$ $p_{3,4} = 0,00$
Взрослые, 18 лет и старше	N	6 из 25 (24%)	3 из 17 (18%)	7 из 7 (100%)	4 из 7 (57%)	69,5%	-
	ОФВ ₁ , % долж.	56,7 ± 27,4 51,1 (18,1)	48,4 ± 26,6 41,0 (51,5)	65,5 ± 24,7 69,1 (41,7)	41,2 ± 16,6 37,2 (25,4)	59,5 ± 26,9 55,8 (42,2)	-
	ФЖЕЛ, % долж.	74,4 ± 16,0 71,9 (19,7)	70,5 ± 15,4 70,9 (30,9)	72,2 ± 18,8 71,0 (42,3)	67,1 ± 9,7 52,9 (11,4)	74,3 ± 23,5 74,3 (34,5)	-
Пациенты старше 6 лет	N	35 из 63 (56%)	36 из 55 (65%)	26 из 35 (74%)	59 из 62 (95%)	-	-
	ОФВ ₁ , % долж.	77,4 ± 20,4 80,0 (27,0)	72,5 ± 31,2 69,5 (28,4)	78,7 ± 35,2 76,9 (47,4)	61,7 ± 21,3 58,3 (25,5)	-	$p_{1,4} = 0,000$ $p_{2,4} = 0,040$ $p_{3,4} = 0,010$
	ФЖЕЛ, % долж.	80,6 ± 13,2 80,0 (16,0)	96,8 ± 32,1 93,8 (33,5)	83,0 ± 41,1 72,5 (31,0)	65,4 ± 19,8 61,9 (25,2)	-	$p_{1,2} = 0,007$ $p_{1,4} = 0,000$ $p_{2,4} = 0,000$ $p_{3,4} = 0,010$

● **Таблица 6.** Сравнительная характеристика получаемой терапии в изучаемых группах, n (%)
 ● **Table 6.** Comparative characteristics of the therapy received in the study groups, n (%)

Показатель	Краснодарский край, n = 88, (1)	Ставропольский край, n = 68, (2)	Республика Крым, n = 47, (3)	Ростовская область, n = 87, (4)	Данные регистра РФ, 2016, %	Достоверность, p
Дорназа альфа	88 (100)	64 (94,1)	43 (91,5)	85 (97,7)	93,6	P > 0,05
Гипертонический раствор натрия хлорида	17 (19,3)	11 (16,2)	31 (66,0)	83 (95,4)	54,5	p _{1,3} = 0,000 p _{1,4} = 0,000 p _{2,3} = 0,000 p _{2,4} = 0,000 p _{3,4} = 0,005
Антибиотики ингаляционные	67 (76,1)	56 (82,4)	20 (42,6)	51 (58,6)	47,6	p _{1,3} = 0,002 p _{1,4} = 0,045 p _{2,3} = 0,0005 p _{2,4} = 0,011
Антибиотики внутривенные	66 (75,0)	45 (66,2)	25 (53,2)	78 (89,7)	62,0	p _{1,3} = 0,037 p _{2,4} = 0,012 p _{3,4} = 0,0005
Антибиотики пероральные	58 (65,9)	30 (44,1)	34 (72,3)	69 (79,3)	69,03	p _{1,2} = 0,019 p _{2,3} = 0,010 p _{2,4} = 0,0002
Бронходилататоры	71 (80,7)	64 (94,1)	20 (42,6)	67 (77,0)	57,9	p _{1,3} = 0,0004 p _{2,3} = 0,000 p _{3,4} = 0,0015
ГКС ингаляционные*	18 (20,5)	3 (4,4)	8 (17,0)	4 (4,6)	19,9	-
ГКС системные*	7 (8,0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,4)	5,7	-
Азитромицин в субингибирующей дозе	36 (40,9)	30 (44,1)	24 (51,1)	51 (58,6)	31,3	p _{1,4} = 0,043
Урсодезоксихолевая кислота	82 (93,2)	62 (91,2)	46 (97,9)	82 (94,3)	89,1	P > 0,05
Панкреатические ферменты	86 (97,7)	65 (95,6)	47 (100)	84 (96,6)	92,7	P > 0,05
Жирорастворимые витамины	81 (92,0)	60 (88,2)	45 (95,7)	84 (96,6)	88,5	P > 0,05
Кинезиотерапия	76 (86,4)	55 (80,9)	46 (97,9)	81 (93,1)	80,5	P > 0,05
Кислородотерапия	1 (1,1)	4 (5,9)	3 (6,4)	14 (16,1)	5,4	P > 0,05

Примечание: *достоверность (P) не рассчитывали в связи с малым количеством пациентов в группах.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) в Республике Крым и в Краснодарском крае (17,0 и 20,5% соответственно) сопоставимо с их применением в РФ в целом (19,9%) в 2016 г. В Ставропольском крае и Ростовской области ингаляционные ГКС назначались пациентам с МВ реже (4,4 и 4,6% соответственно).

Терапия, включающая дорназу альфа, ферменты, витамины, урсодезоксихолевую кислоту, кинезиотерапию, проводилась во всех изучаемых регионах, принципиальных различий между показателями не выявлено (табл. 6).

ВЫВОДЫ

В проведенном анализе регистра пациентов с МВ 2016 г. южных регионов страны были получены следующие демографические данные: средний возраст пациентов в Краснодарском и Ставропольском краях сопоставим со средним возрастом пациентов в РФ в целом

(12,2 ± 9,5) [15]. Доля пациентов в возрасте ≥ 18 сопоставима с данными Регистра по РФ (24,3%) в Ставропольском крае (23,3%) и незначительно выше в Краснодарском крае (27,2%), более низкий показатель в Республике Крым (14,9%).

Относительно большее число взрослых пациентов с МВ в Краснодарском и Ставропольском краях можно объяснить опытом работы специалистов, прошедших обучение в ведущих центрах страны, доступностью проведения диагностических мероприятий, использованием современных лекарственных средств для лечения МВ, климатическими условиями и миграцией взрослых пациентов. Эти данные сопоставимы с общими показателями по РФ.

Таким образом, в южных регионах России наиболее благоприятный прогноз для увеличения продолжительности жизни больных МВ выявлен в Ставропольском и Краснодарском краях. В Ростовской области необходим детальный анализ факторов, влияющих на средний возраст пациентов и продолжительность жизни, после внесе-

ния в регистр всех взрослых пациентов, поскольку в этом регионе высокая доля пациентов в федеральном округе (32,1%), но самый низкий показатель среднего возраста пациентов ($9,0 \pm 6,3$).

При анализе данных диагностики МВ установлено, что средний срок установления диагноза «МВ» в Краснодарском крае и в Республике Крым соответствовал данным по стране (табл. 2), в Ростовской области он был ниже и составил $2,2 \pm 3,1$ года. Вероятно, более поздние сроки установления диагноза в Ставропольском крае ($4,0 \pm 8,0$ года) связаны с трудностями диагностики при легком или атипичном течении заболевания, поскольку в данном регионе один из самых высоких показателей среднего возраста больных МВ ($14,1 \pm 11,5$) и удельного веса взрослых пациентов (23,3%), низкая аллельная частота *F508del*, что может определять высокое число пациентов с «мягким» генотипом.

С момента внедрения неонатального скрининга на МВ (2007 г.) диагноз «МВ» устанавливается по неонатальному скринингу или по клиническим проявлениям (для пациентов, родившихся до 2007 г.). Доля пациентов, выявленных по неонатальному скринингу в Ростовской области и Краснодарском крае, соответствовала показателю по РФ (44,7%). В Ставропольском крае и Республике Крым доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу составила 27,4 и 27,7% соответственно. В Республике Крым неонатальный скрининг был внедрен с 2013 г., этим и объясняется высокая частота лиц с диагнозом, установленным по клиническим проявлениям заболевания.

В настоящее время в связи с появлением таргетной терапии молекулярно-генетическая диагностика при МВ приобретает большое значение не только для подтверждения диагноза, но и для понимания возможности для терапии в будущем [3]. Охват генетическим обследованием пациентов изучаемых регионов не различался и соответствовал показателю РФ (табл. 3), но был ниже в Ставропольском крае. Обращает на себя внимание высокая доля пациентов с неопределенным генотипом, низкая доля двух выявленных генетических вариантов гена *CFTR* у пациентов Республики Крым. Это связано с отсутствием возможности проведения этапов секвенирования и MLPA при молекулярно-генетическом обследовании [1]. Решение данной проблемы должно быть предметом работы специалистов, оказывающих медицинскую помощь при МВ.

Аллельная частота генетического варианта *F508del* и количество пациентов с генотипом *F508del/F508del* были низкими в Республике Крым (в 2 раза) и Ставропольском крае (в 1,5 раза) по сравнению с показателем РФ и других регионов. При этом число пациентов с генотипом *F508del/неF508del* в этих регионах было выше, чем в Краснодарском крае и Ростовской области, что, вероятно, связано с национальным составом данных регионов. В Ставропольском крае проживает значительное количество представителей кавказских национальностей, что может объяснять данные особенности.

Микробиологический пейзаж региона характеризуется низкой частотой *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter spp.*, что может являться особенностями

региона или быть обусловлено квалификацией сотрудников микробиологических лабораторий. В Ростовской области выявлена высокая инфицированность нетуберкулезными микобактериями, что может быть связано с климатическими особенностями и осторожностью врачей в отношении роста инфицированности данным патогеном пациентов с МВ. Данная инфекция также определяет низкую функцию легких у пациентов. В других регионах этой особенности не наблюдалось.

Изучение функции легких показало, что ОФВ₁ у детей и взрослых был ниже в Ростовской области и Ставропольском крае, возможно, за счет полноты охвата исследованием. В то же время с этим показателем в Ставропольском крае не коррелирует низкая частота *Pseudomonas aeruginosa*. Эти данные требуют уточнения.

При анализе получаемой муколитической терапии (табл. 6) видно, что все пациенты получают дорназу альфа согласно федеральной программе «14 нозологий», однако назначение гипертонического раствора в качестве муколитической терапии быстрого действия недостаточно в Краснодарском и Ставропольском краях.

Антибактериальная терапия применяется активно в регионах с высокой частотой *Pseudomonas aeruginosa*, таких как Краснодарский край и Ростовская область. Частое применение ингаляционных и внутривенных антибактериальных препаратов не коррелирует с данными по распространенности *Pseudomonas aeruginosa* в Ставропольском крае, терапия назначается в 3–4 раза чаще, чем регистрируется инфекция, и требует пересмотра. Отмечается высокая частота применения азитромицина в субингибирующей дозе во всех регионах и ее несоответствие распространенности хронической *Pseudomonas aeruginosa*.

Следует всем регионам обратить внимание на применение панкреатических ферментов, т. к. распространенность наиболее частого генотипа *F508del/F508del* в ряде регионов не высока и количество пациентов с «мягким» генотипом (табл. 3) не коррелирует с потребностью в ферментах.

Сравнительный анализ демографических показателей по территориально близким регионам обоснован и позволяет аргументированно определить регионы с высокой частотой встречаемости МВ, низким уровнем среднего возраста, удельного веса взрослых пациентов и низким охватом неонатальным скринингом, а также его качеством. Анализ изучаемых регионов показал, что для юга страны характерна высокая частота доли взрослых. Растет вклад неонатального скрининга в диагностику заболевания. Остаются значительные проблемы в проведении трехэтапной ДНК-диагностики и микробиологической диагностики в южных регионах. Недостаточно уделяется внимания диагностике осложнений заболеваний, что требует уточнений в связи с возможным влиянием климата регионов. Требуется уточнения тактика медикаментозной терапии в регионах. В целом регистр позволяет выявлять проблемы в оказании помощи пациентам с МВ и планировать меры по их устранению.



Поступила / Received 28.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2021
Принята в печать / Accepted 05.03.2022

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранова Н.И. (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. 2-е изд. М.: БОРГЕС; 2019. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogram.pdf>. Kondratieva E.I., Kashirskaia N.Yu., Kapranova N.I. (eds.). *National Consensus "Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy"*. 2nd ed. Moscow: BORGES; 2019. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogram.pdf>.
2. Самсонова М.С., Симонова О.И., Винярская И.В. Особенности изменений качества жизни больных муковисцидозом на фоне его эффективного лечения. *Российский педиатрический журнал*. 2016;(2):86–91. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-izmeneniy-kachestva-zhizni-bolnyh-mukovistsidozom-na-fone-ego-effektivnogo-lecheniya.pdf>. Samsonova M.S., Simonova O.I., Vinyarskaya I.V. Opportunities of health utilities index questionnaire in the assessment of peculiarities of alterations of life quality of children with cystic fibrosis against the background of its management. *Russian Pediatric Journal*. 2016;(2):86–91. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-izmeneniy-kachestva-zhizni-bolnyh-mukovistsidozom-na-fone-ego-effektivnogo-lecheniya.pdf>.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Ранняя диагностика и адекватное лечение детей, больных муковисцидозом, в Российской Федерации. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2008;(2–3):14–16. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/07/gsp_2-3_2008_14-16.pdf. Kapranov N.I., Kashirskaia N.Yu., Tolstova V.D. Early diagnosis and adequate treatment of children with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2008;(2–3):14–16. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/07/gsp_2-3_2008_14-16.pdf.
4. Casier A., Goubert L., Theunis M., Huse D., De Baets F., Matthys D., Crombez G. Acceptance and well-being in adolescents and young adults with cystic fibrosis: a prospective study. *J Pediatr Psychol*. 2011;36(4):476–487. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq111>.
5. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с. Режим доступа: <https://gamaleya.org/about/elektronnaya-biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>. Kapranov N.I., Kashirskaia N.Yu. (eds.). *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russ.) Available at: <https://gamaleya.org/about/elektronnaya-biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>.
6. Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д. Современная диагностика и лечение муковисцидоза. *Медицинский совет*. 2014;(8):44–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-8-44-49>. Kapranov N., Kondratieva E., Sherman V. Modern diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(8):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-8-44-49>.
7. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M., Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J*. 2007;29(3):522–526. <https://doi.org/10.1183/09031936.00099506>.
8. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе. *Лечебное дело*. 2010;(2):12–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemny-organizatsii-i-sovershenstvovaniya-meditsinskoy-i-sotsialnoy-pomoschi-bolnym-mukovistsidozom-v-rossii-na-sovremennom-etape/viewer>. Kapranov N.I., Kashirskaia N.Yu. Improvement of Medical and Social Help Organization for Cystic Fibrosis Patients in the Modern Period in Russia. *Lechebnoe Delo*. 2010;(2):12–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemny-organizatsii-i-sovershenstvovaniya-meditsinskoy-i-sotsialnoy-pomoschi-bolnym-mukovistsidozom-v-rossii-na-sovremennom-etape/viewer>.
9. 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>.
10. Krasovskiy S., Cherniak A., Amelina E., Voronkova A.Yu. 372 Survival analysis of cystic fibrosis (CF) patients in the Moscow region of Russia in 2000–2010. *J Cyst Fibr*. 2011;10(1):S95. [http://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60384-6](http://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60384-6).
11. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). *Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы*. 4-е изд. М.: Медико-генетический научный центр ПАМН; 2011. 92 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/kapranov-n-i-kashirskaia-n-yu-i-dr-mukoviscidoz-sovremennye-dostizheniya-i-aktualnye-problemy_6ce1fc0f359.html. Kapranov N.I., Kashirskaia N.Yu. (eds.). *Cystic fibrosis. Modern achievements and current problems*. 4th ed. Moscow: Medical Genetic Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences; 2011. 124 p. (In Russ.) Available at: https://www.studmed.ru/kapranov-n-i-kashirskaia-n-yu-i-dr-mukoviscidoz-sovremennye-dostizheniya-i-aktualnye-problemy_6ce1fc0f359.html.
12. Баранов А.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Шерман В.Д., Симонова О.И. и др. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России. *Педиатрическая фармакология*. 2014;(6):16–23. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211>. Baranov A.A., Kapranov N.I., Kashirskaia N.Yu., Namazova-Baranova L.S., Sherman V.D., Simonova O.I. et al. Diagnostic problems of mucoviscidosis and ways of solution in Russia. *Pediatric Pharmacology*. 2014;(6):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211>.
13. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Горинова Ю.В., Черняк А.В., Афанасьева М.В., Крылова Н.А. и др. Динамика некоторых показателей здоровья взрослых больных муковисцидозом, наблюдаемых в НИИ пульмонологии, за 2003–2018 гг. *Клиническая практика*. 2018;(4):25–32. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/article/view/10591/8622>. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Gorinova U.V., Chernyak A.V., Afanasjeva M.V., Krilova N.A. et al. The Dynamics of Some Indicators of the Health of Adult Patients with Cystic Fibrosis, Observed in the Research Institute of Pulmonology in 2003–2018. *Journal of Clinical Practice*. 2018;(4):25–32 (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/article/view/10591/8622>.
14. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Никонова В.С., Воронкова А.Ю. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2013;(2):27–32. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32>. Krasovsky S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V., Kashirskaia N.Yu., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu. et al. A role of Moscow regional register for management of cystic fibrosis patients. *Pulmonologiya*. 2013;(2):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32>.
15. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др. (ред.). *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации*. 2016 г. М.: Медпрактика-М; 2016. 64 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf. Krasovsky S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaia N.Yu., Kondratieva E.I. et al. (eds.). *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation*. 2016. Moscow: Medpraktika-M; 2016. 64 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf.
16. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2012;(3):96–100. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i3.330>. Asherova I.K., Kapranov N.I. The register as a means of improving the quality of mucoviscidosis patients' treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2012;(3):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v9i3.330>.
17. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Самойленко В.А. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012;(3):79–86. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86>. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu., Samolienko V.A. et al. Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992–2001 and 2002–2011. *Pulmonologiya*. 2012;(3):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86>.
18. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Капранов Н.И. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;(1):17–23. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.554>. Krasovskii S.A., Nikonova V.S., Kashirskaia N.Yu., Kondratieva E.I., Chernyak A.V., Kapranov N.I. et al. Clinical and genetic, microbiological and functional characteristics of Moscow and Moscow region patients with cystic fibrosis. *Current Pediatrics*. 2013;(1):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.554>.
19. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Ильенкова Н.А., Чикунов В.В., Воронкова А.Ю., Черняк А.В. и др. Сравнительная характеристика больных муковисцидозом, проживающих на территории средней полосы Европейской части России и Сибири. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(2):158–163. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=357§ion=4887&>. Kondratieva E.I., Krasovskiy S.A., Ilenkova N.A., Chikunov V.V., Voronkova A.Yu., Chernyak A.V. et al. Comparative characteristics of patients with cystic fibrosis, residing in Central European Russia and Siberia. *Pediatra*. 2017;96(2):158–163. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=357§ion=4887&>.
20. Водовозова Э.В., Леденева Л.Н., Капранов Н.И., Пономарева Т.А., Полякова И.В., Пустабаева М.С. и др. Организация помощи больным муковисцидозом в Северо-Кавказском федеральном округе. *Российский педиатрический журнал*. 2017;(2):84–88. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-pomoschi-bolnym-mukovistsidozom-v-severo-kavkazskom-federalnom-okruge/pdf>. Vodovozova E.V., Ledeneva L.N., Kapranov N.I., Ponomareva T.A., Polyakova I.V., Pustabaeva M.S. et al. Organization of aid in cystic fibrosis patients in the north-caucasian Federal Region. *Russian Pediatric Journal*.

- 2017;(2):84–88. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-pomoschi-bolnym-mukovistsidozom-v-severo-kavkazskom-federalnom-okruge/pdf>.
21. Водовозова Э. В., Леденева Л. Н., Григорьянц И. С., Енина Е. А. Микрофлора дыхательных путей у детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;(2):192–194. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15046>.
Vodovozova E.V., Ledeneva L.N., Grigoriants I.S., Enina E.A. Microflora of the respiratory tract in children with cystic fibrosis of the Stavropol territory. *Medical News of North Caucasus*. 2020;(2):192–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15046>.
 22. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2 Suppl):S29–S36. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4).
 23. 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>.
 24. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499054>.
 25. George P.M., Banya W., Pareek N., Bilton D., Cullinan P., Hodson M.E., Simmonds N.J. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1008>.
 26. Смирнов И.Е., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Симонова О.И. Структурно-функциональное состояние легких при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015;(2):11–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktorno-funktsionalnoe-sostoyanie-legkih-pri-mukovistsidoze-u-detey/viewer>.
Smirnov I.E., Tarasova O.V., Lukina O.F., Kustova O.V., Sorokina T.E., Simonova O.I. Structural and functional state of the lungs in cystic fibrosis in children. *Russian Pediatric Journal*. 2015;(2):11–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktorno-funktsionalnoe-sostoyanie-legkih-pri-mukovistsidoze-u-detey/viewer>.
 27. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P., Denton M., Littlewood J.M. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29–34. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8).
 28. Zemanick E.T., Sagel S.D., Harris J.K. The airway microbiome in cystic fibrosis and implication for treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(3):319–324. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32834604f2>.
 29. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066–1073. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>.
 30. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr., Cassiman J.J., Kerem E., Durie P. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179–196. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>.
 31. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Поляков А.В., Иващенко Т.Э., Павлов А.Е. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016;15(11):29–45. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188>
Petrova N.V., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Polyakov A.V., Ivachshenko T.E., Pavlov A.E. et al. National Consensus Project «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» Section «Genetics of Cystic Fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis». *Medical Genetics*. 2016;15(11):29–45. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188>.
 32. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Петрова Н.В., Поляков А.В. и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016;(2):133–151. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151>.
Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Chernyak A.V., Amelina E.L., Petrova N.V., Polyakov A.V. et al. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pulmonologiya*. 2016;(2):133–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151>.

Информация об авторах:

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elena@pk@mail.ru

Тришина Светлана Васильевна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Крым, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>; s_tresha@mail.ru

Юрьева Алла Викторовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; alla_yurieva@mail.ru

Комлев Николай Викторович, аспирант кафедры пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; <https://orcid.org/0000-0001-7637-9836>; nick-nick1991@mail.ru

Танага Валерия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; <https://orcid.org/0000-0002-5399-8332>; tanagavt@yandex.ru

Терентьев Вячеслав Александрович, аспирант кафедры пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; electrons19@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; voronkova11@yandex.ru

Амелина Елена Львовна, к.м.н., заведующая лабораторией муковисцидоза, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>; eamelina@mail.ru

Черняк Александр Владимирович, к.м.н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>; SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; achi2000@mail.ru

Красовский Станислав Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>; SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; sa_krasovsky@mail.ru

Брисин Виктор Юрьевич, врач высшей категории, главный внештатный детский специалист пульмонолог Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий пульмонологическим отделением, Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1; brisin@inbox.ru

Хачиян Магда Мелсиковна, врач-клинический фармаколог отделения клинической фармакологии, Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1779-1983>; magda16@mail.ru

Водовозова Элла Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; vodovozovaev@mail.ru

Енина Елена Александровна, к.м.н., главный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Ставропольского края, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая отделением пульмонологии, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru

Леденева Лариса Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; prey021056@gmail.com

Ягубянц Елена Тиграновна, к.м.н., врач высшей категории, детский аллерголог, детская пульмонолог, Областная детская клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14

Чепурная Мария Михайловна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, главный детский пульмонолог-аллерголог Министерства здравоохранения администрации Ростовской области, заведующая пульмонологическим отделением, Областная детская клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14; chepur@rambler.ru

Information about the authors:

Elena I. Kondratieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Svetlana V. Trishina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist of the Ministry of Health of the Republic of Crimea, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>; s_tresha@mail.ru

Alla V. Yurieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; alla_yurieva@mail.ru

Nikolay V. Komlev, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7637-9836>; nick-nick1991@mail.ru

Valeria A. Tanaga, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5399-8332>; tanagavt@yandex.ru

Vyacheslav A. Terentiev, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; electrons19@mail.ru

Anna Yu. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; voronkova111@yandex.ru

Elena L. Amelina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>; eamelina@mail.ru

Alexander V. Cherniak, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasound research methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>; Author ID: 687383; achi2000@mail.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Cystic Fibrosis, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Senior Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>; Author ID: 688178; sa_krasovsky@mail.ru

Victor Yu. Brisin, Doctor of the Highest Category, Chief Freelance Pediatric Specialist Pulmonologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Head of the Pulmonology Department, Children's Regional Clinical Hospital; 1, Victory Square, Krasnodar, 350063, Russia; brisin@inbox.ru

Magda M. Khachiyani, Clinical Pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology, Children's Regional Clinical Hospital; 1, Victory Square, Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1779-1983>; magda16@mail.ru

Ella V. Vodovozova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; vodovozovaev@mail.ru

Elena A. Enina, Cand. Sci. (Med.), Chief Pediatric Pulmonologist of the Ministry of Health of the Stavropol Territory, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Department of Pulmonology, Regional Children Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru

Larisa N. Ledeneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; prey021056@gmail.com

Elena T. Yagubyants, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Category, Pediatric Allergist, Pediatric Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 14, 339th Rifle Division St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Maria M. Chepurayna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Chief Pediatric Pulmonologist-allergist of the Ministry of Health of the Rostov Region Administration, Head of the Pulmonology Department, Regional Children's Clinical Hospital; 14, 339th Rifle Division St., Rostov-on-Don, 344015, Russia; chepur@rambler.ru

Клинико-функциональный контроль муколитической терапии у детей с муковисцидозом

О.И. Симонова^{1,2✉}, <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

С.Г. Быстрова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3037-9384>, Cerafima.bystrova@yandex.ru

Ю.В. Горинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>, ygorinova@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 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

В статье освещаются особенности муколитической терапии больных муковисцидозом, так как ведущим патогенетическим механизмом является нарушение мукоцилиарного транспорта из-за вязкого секрета. Особое внимание уделено основному муколитическому препарату (эндонуклеатическому муколитику) – дорназе альфа, которая имеет три клинических эффекта: мощный муколитический, противовоспалительный и антибактериальный. При расщеплении внеклеточной ДНК в секретах снижается вязкость бронхиальной слизи, при снижении в мокроте концентрации эластазы и IL-8 уменьшается деструкция легочной ткани при хроническом бактериальном воспалении. Авторы обращают внимание на соблюдение правил использования, возможные схемы дозирования и варианты применения лекарственного средства для достижения клинического эффекта. Также в статье широко освещены результаты международных клинических исследований применения дорназы альфа при муковисцидозе. Авторы представили собственное клиническое наблюдение – опыт клинико-функционального контроля эффективности препарата при сравнении двух групп детей с муковисцидозом, получавших (2018–2021) и не получавших дорназу альфа (1995–1998 – до ее внедрения в клиническую практику). Отмечено, что показатели ОФВ1, МОС 50, МОС 75, ПСВ были значимо выше в группе современных детей с муковисцидозом, которые в базисной терапии постоянно получают дорназу альфа, чем у их сверстников 25 лет назад. Обосновано, что дорназа альфа является одним из основных компонентов базисной терапии больных муковисцидозом, которую необходимо назначать после установления диагноза на постоянной основе, под функциональным контролем ее эффективности.

Ключевые слова: муковисцидоз, дорназа альфа, муколитическая терапия, мукостаз, хронический бронхолегочный процесс

Для цитирования: Симонова О.И., Быстрова С.Г., Горинова Ю.В. Клинико-функциональный контроль муколитической терапии у детей с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;16(4):120–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-120-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and functional control of mucolytic therapy in children with cystic fibrosis

Olga I. Simonova^{1,2✉}, <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

Serafima G. Bystrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3037-9384>, Cerafima.bystrova@yandex.ru

Yulia V. Gorinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>, ygorinova@yandex.ru

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia

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

Abstract

The article describes the features of mucolytic therapy in patients with cystic fibrosis, as the leading pathogenetic mechanism of the disease lies in the compromised mucociliary transport due to the presence of viscous secretions. Particular attention is paid to the key mucolytic drug (endonuclear mucolytic) dornase alfa, which has three clinical effects: powerful mucolytic, anti-inflammatory and antibacterial. The extracellular DNA cleavage in secretions results in a decrease of bronchial mucus viscosity, and a decrease in elastase and IL-8 concentrations in sputum results in the reduction of lung tissue destruction in chronic bacterial inflammation. The authors pay attention to the adherence to the drug policy, possible dosing regimens and drug use variants to achieve a clinical effect. Also, the article extensively covers the results of international clinical studies on the use of dornase alfa in cystic fibrosis. The authors presented their own clinical observation – the experience of clinical and functional control over the efficacy of the drug when comparing two groups of children with cystic fibrosis: those who received (2018–2021) and those who did not receive dornase alfa (1995–1998 – before it was introduced into clinical practice). The remarkable thing is that the results of FEV1, MEF 50, MEF 75, PEF were significantly higher in the group of modern children with cystic fibrosis, who receive dornase alfa continuously as part of the backbone therapy, than in children of the same age

25 years ago. It has been substantiated that dornase alfa is one of the main components of the backbone therapy for patients with cystic fibrosis, which should be prescribed on an ongoing basis after the diagnosis has been established, under the functional control of its efficacy.

Keywords: cystic fibrosis, dornase alfa, mucolytic therapy, mucostasis, chronic bronchopulmonary process

For citation: Simonova O.I., Bystrova S.G., Gorinova Yu.V. Clinical and functional control of mucolytic therapy in children with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-120-127>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным заболеванием, существенно ограничивающим продолжительность жизни больного, поражающим в мире примерно одного из каждых 2300 живых новорожденных. В России в среднем распространенность заболевания составляет 1 : 10 000 [1–3].

Причиной болезни являются мутации в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости – МВТР (англ. CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [1]. Ген МВ находится на длинном плече 7-й хромосомы и отвечает за работу белка на мембранах эпителиальных клеток. Продукт гена CFTR – белок, который представляет собой ионный канал, переносящий ионы хлора через клеточную мембрану. Мутации нарушают работу натрий-хлорного канала, происходят нарушение баланса между секрецией жидкости и абсорбцией ионов натрия и хлора, сокращение объема поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости секретов экзокринных желез [4]. Генетический дефект приводит к изменению функции практически всех органов и систем организма больного МВ, со временем полиорганная недостаточность нарастает и приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности [5]. Прежде всего в дыхательной системе развивается так называемый порочный круг, когда вязкий секрет прилипает к стенкам бронхов, блокирует работу мукоцилиарного транспорта и кашлевого клиренса, развивается мукостаз, начинается инфицирование, развивается хроническое бактериальное воспаление. Задержанные выделения из дыхательных путей способствуют развитию хронической эндобронхиальной инфекции и вызывают обильную нейтрофильную воспалительную реакцию. Большой приток в дыхательные пути нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток высвобождает протеолитические ферменты и окислители. Гибель этих клеток приводит к высвобождению большого количества дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в результате чего мокрота и становится густой и вязкой. Густые выделения приводят к закупорке дыхательных путей слизью и дальнейшему развитию инфекции и воспаления [6, 7]. Имеются доказательства того, что начало значительного повреждения дыхательных путей происходит на ранних стадиях с обнаружением патогенных бактерий, воспаления дыхательных путей и изменений на томограмме грудной клетки даже у младенцев, диагностированных с помощью скрининга ново-

рожденных [8]. Непрекращающаяся эндобронхиальная инфекция и нейтрофильное воспаление постепенно приводят к развитию необратимых бронхоэктазов и в конечном счете к дыхательной недостаточности [9].

Логично, что в случае, когда ведущим патогенетическим моментом при МВ является нарушение мукоцилиарного транспорта из-за вязкого секрета, муколитическая терапия различными группами препаратов в сочетании с разными схемами лечения и кинезитерапией представляет собой основу базисной терапии МВ. Современные муколитики представлены разными химическими соединениями: N-ацетилцистеином, амброксола гидрохлоридом, маннитолом, однако основным муколитическим препаратом для больных МВ на сегодняшний день является дорназа альфа (уровень доказательности I, класс рекомендаций A) [1, 6, 10].

Дорназа альфа успешно используется в сочетании с другими стандартными методами лечения МВ [11]. В многочисленных контролируемых исследованиях подчеркивается, что ее применение улучшает функцию легких у больных МВ, в т. ч. при длительном применении у детей¹ [12, 13].

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В 1950-е гг. была опубликована статья, где сообщалось, что мокрота больных МВ содержит большое количество ДНК, скапливающейся в легких, а фермент – так называемая бычья панкреатическая ДНКаза – может расщеплять эту ДНК, что делает густую мокроту более жидкой. Но, к сожалению, бычья панкреатическая ДНКаза, которую получали от коров, вызывала у больных аллергические реакции. В 1988 г. фирмой Genentech, Inc. (США) была клонирована и воспроизведена по рекомбинантной технологии точная копия природного человеческого фермента – рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза (ДНКаза), которая расщепляет внеклеточную ДНК в секретах на мелкие фрагменты, тем самым снижая вязкость слизи у больных МВ. Ген рекомбинантной человеческой ДНказы идентичен человеческой и получен в клетках яичников китайского хомячка. Аминокислотная последовательность полученного пептида соответствует человеческому ферменту, который содержится в сыворотке крови и в секрете поджелудочной железы² [14].

¹ Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом: автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2004. 23 с.

² Там же.

МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДОРНАЗОЙ АЛЬФА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

В 1993 г. было получено разрешение Управления по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) на использование дорназы альфа в качестве лекарственного препарата, и впервые в 1994 г. препарат появился на рынке США. Он был первым медикаментозным средством, специально разработанным для терапии МВ.

В 1995 г. дорназа альфа была активно включена в базисную терапию больных МВ наряду с ингаляциями антибиотиков, что привело к значительному уменьшению смертности больных МВ. У тяжелых больных с резко сниженной функцией внешнего дыхания: объемом форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) менее 30% выживаемость с 1,2 года увеличилась до 5,3 года на фоне постоянной активной терапии дорназой альфа [15].

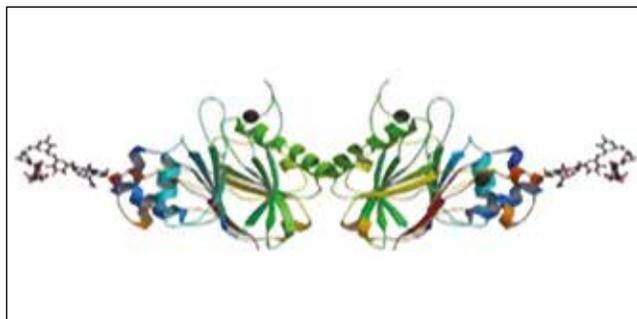
Важно отметить, что из всех муколитических препаратов различной природы дорназа альфа является ферментом (эндонуклеатическим муколитиком). Она представляет собой высокоочищенный раствор рекомбинантной ДНазы человека – природного внеклеточного фермента (гидролазы), который вырабатывается поджелудочной железой (рис. 1).

Лечебный эффект от других муколитиков протеолитического ферментного происхождения, таких как трипсин и химотрипсин, настолько минимален, а опасные побочные реакции в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и аллергических реакций настолько велики, что эти препараты с муколитической целью в виде ингаляций сегодня категорически не применяются [16].

Особо следует отметить, что у данного препарата, наряду с мощным муколитическим эффектом, есть еще два важных фактора: противовоспалительный и антибактериальный. Данные свойства обеспечиваются за счет снижения концентрации эластазы и интерлейкина 8 (IL-8) в мокроте, уменьшения процентного содержания нейтрофилов, снижения концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), разрушающего влияния на биопленки мукоидной формы синегнойной палочки, снижения содержания матриксных металлопротеиназ в ЖБАЛ, т.е. уменьшения вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [17, 18].

● **Рисунок 1.** Пространственная белковая структура фермента дорназы альфа

● **Figure 1.** Spatial protein structure of the dornase alfa enzyme



ФАРМАКОКИНЕТИКА

В исследованиях было доказано, что у животных и у человека ингаляции аэрозоля альфа-ДНКазы обладают малым системным эффектом (низким процентом системного всасывания). Очень важно отметить, что процент попадания препарата в желудочно-кишечный тракт во время ингаляции незначителен. Период полувыведения альфа-ДНКазы из легких равняется 11 ч. Достаточно высокая вдыхаемая доза в 40 мг альфа-ДНКазы в течение 6 дней не приводила к превышению нормальной концентрации ДНКазы в сыворотке крови [19].

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДОРНАЗЫ АЛЬФА

Стандартная доза для применения у большинства людей с МВ составляет 2,5 мг, которые содержатся в одной одноразовой ампуле по 2,5 мл неразведенного раствора дорназы альфа (2500 ЕД), вдыхаемой один раз в день с помощью джет-небулайзера компрессионного типа или сетчатого небулайзера. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения дорназы альфа, так как они инактивируют ферментный препарат и вызывают недопустимые изменения в свойствах его аэрозоля. Препарат назначают всем больным, которые имеют либо легочно-кишечную форму заболевания (смешанная форма), либо преимущественно легочную форму МВ, независимо от возраста ребенка (с момента постановки диагноза), показателей функции внешнего дыхания, а также до начала клинических респираторных проявлений болезни [20].

В особых случаях препарат применяется в нестандартной дозировке – по 2 раза в день. Это необходимо предпринять при наличии у больного хронического полипозного риносинусита в виде второй ингаляции в придаточные пазухи носа через специальный компрессионный ингалятор с прерывистой подачей аэрозоля [21]. Двойная дозировка также применяется у тяжелых больных, у подростков и взрослых, при выраженном респираторном синдроме [1].

Учитывая, что дорназа альфа является ферментом, необходимо строго соблюдать правила использования лекарственного препарата. Важно помнить, что лекарственная форма дорназы альфа представляет собой водный раствор без буферных свойств, который нельзя разводить, нагревать (хранить при температуре от 2 до 8 °С) или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера, что может приводить к изменению его структуры и (или) функции. Оптимальное время суток для проведения ингаляций с дорназой альфа выбирается индивидуально, но всегда желательно в одно и то же время [22].

Для дорназы альфа, как и для всех муколитиков, важно, чтобы последний прием был не позже 18:00. Это необходимо для выполнения эффективной кинезитерапии перед сном, так как при назначении дорназы альфа в обязательном порядке необходимо обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева (табл.).

Важно учитывать, что при несоблюдении правил использования эффективность препарата может снижаться.

● **Таблица.** Варианты приема дорназы альфа

● **Table.** Dornase alfa intake options

ВАРИАНТ 1	Утро	Внутри муколитик (индивидуально)	Перед детским садом, школой, спортивной тренировкой, институтом, работой
		Через 30 мин ингаляционный бронходилататор	
		Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, ПЭП-терапия, флаттер, аутогенный дренаж)	
		Ингаляция антибиотика	
День	После легкого откашливания дорназа альфа	После школы	
	Вечер	Внутри муколитик (индивидуально)	За 2 ч до сна
Через 30 мин ингаляционный бронходилататор			
Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, ПЭП-терапия, флаттер, аутогенный дренаж)			
Ингаляция антибиотика			
ВАРИАНТ 2	Утро	Бронходилататор (через небулайзер)	Перед детским садом, школой, спортивной тренировкой, институтом, работой
		Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, ПЭП-терапия, флаттер, аутогенный дренаж)	
		Дорназа альфа	
	Вечер	Per os муколитик (индивидуально)	За 2 ч до сна
Через 30 мин бронходилататор (через небулайзер)			
Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, ПЭП-терапия, флаттер, аутогенный дренаж)			
Ингаляция антибиотика			

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОРНАЗЫ АЛЬФА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Была выполнена работа, направленная на определение связи применения дорназы альфа при МВ со снижением смертности и заболеваемости по сравнению с плацебо или другими лекарствами, улучшающими очистку дыхательных путей, и выявление любых побочных эффектов, связанных с ее применением. Проанализированы все рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие дорназу альфа с плацебо, стандартной терапией или другими препаратами, улучшающими очистку дыхательных путей. Поиск выявил 54 исследования, из которых 19 (включающие в общей сложности 2565 участников) соответствовали критериям включения. В 3 дополнительных статьях рассматривались расходы на здравоохранение в результате одного из клинических испытаний. В 15 исследованиях сравнивали дорназу альфа с плацебо или без лечения дорназой альфа (2447 участников); в 2 – ежедневную ингаляцию дорназы альфа с гипертоническим физиологическим рас-

твором (32 участника); в 1 – ежедневную дорназу альфа с гипертоническим физиологическим раствором и альтернативной дневной дозой дорназы альфа (48 участников); в 1 – дорназу альфа с маннитолом и комбинацией двух препаратов (38 участников). Продолжительность исследования варьировалась от 6 дней до 3 лет. По сравнению с плацебо ОФВ1 улучшился в группах вмешательства со значительными различиями через 1, 3, 6 мес. и 2 года. Также наблюдалось значительное улучшение индекса легочного клиренса через 1 мес.

В более длительных испытаниях наблюдалось уменьшение числа легочных обострений по сравнению с плацебо. Качество доказательств, полученных в плацебо-контролируемых исследованиях, варьировалось от умеренного до высокого в отношении динамики функции легких и числа легочных обострений. Одно исследование, в котором изучалась стоимость медицинской помощи, включая стоимость дорназы альфа, показало, что экономия от применения дорназы альфа компенсирует от 18 до 38% затрат на лекарства.

Результаты испытаний, сравнивающих дорназу альфа с другими препаратами, улучшающими клиренс дыхательных путей (гипертонический физиологический раствор или маннитол), были неоднозначными. При этом одно исследование показало более значимое улучшение ОФВ1 для дорназы альфа по сравнению с гипертоническим физиологическим раствором, а 3 других исследования не выявили никакой функциональной разницы между лекарствами. В единственном исследовании по оценке комбинации дорназы альфа с другим лекарственным средством по сравнению с одной только дорназой альфа не было отмечено никаких преимуществ от комбинации дорназы альфа и маннитола. Доказательства применения дорназы альфа по сравнению с другими лекарствами были ограниченными, а дизайн открытых (незаслепленных) исследований мог привести к предвзятости, поэтому качество доказательств было оценено как низкое. Дорназа альфа не вызывала значительно большего количества побочных эффектов, за исключением изменения голоса и появления сыпи [23].

Все международные консенсусы по МВ содержат показания для назначения дорназы альфа по различным схемам. В России дорназа альфа включена в список препаратов государственной программы «14 высокозатратных нозологий», по которой каждый россиянин с МВ (ребенок или взрослый) гарантированно обеспечивается препаратом.

В РФ разработан биоаналогичный препарат дорназы альфа под торговым наименованием Тигераза® (АО «Генериум», Россия, регистрационное удостоверение ЛП-005537), прошедший исследования в соответствии с международными требованиями и зарегистрированный как средство для симптоматической терапии в комбинации со стандартной терапией МВ у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40% от нормы [24].

Проводились необходимые исследования препарата Тигераза®, где был продемонстрирован профиль эффек-

тивности и безопасности, сопоставимый с оригинальным препаратом в популяции взрослых пациентов [25].

Также для оценки переносимости терапии препаратом Тигераза® была проведена неинтервенционная «Российская многоцентровая научная программа пост-маркетингового применения препарата Тигераза®» (протокол DRN-CFR-R от 05.10.2020). В исследовании приняли участие 10 клинических центров (Москва, Московская область, Красноярский край, Самарская область, Новосибирская область, Омская область, Пермский край, Волгоградская область, Чувашская Республика, Республика Крым). Данное исследование было ретроспективным открытым неконтролируемым сравнительным многоцентровым сплошным. По данным исследования терапию препаратом Тигераза® хорошо переносили 668 (93,4%) из 715 включенных в исследование пациентов. У 47 (6,6%) пациентов было зарегистрировано 127 нежелательных реакций (НР), связанных с применением препарата. Чаще всего встречались НР со стороны дыхательной системы. Среди них преобладал кашель, отмеченный у 24 (3,4%) пациентов, и повышенная вязкость бронхиального секрета у 10 (1,4%) пациентов. Среди всех включенных в исследование пациентов доля тех, у кого НР были зарегистрированы на основании клинических проявлений (3,9%), статистически значимо не отличалась от доли пациентов, у которых НР были зарегистрированы на основании только жалоб (2,8%) ($p = 0,30$) [20].

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДОРНАЗЫ АЛЬФА

Поскольку современные дети с МВ в составе базисной терапии получают дорназу альфа в 100% случаев, провести сравнительное исследование с группой контроля (без дорназы альфа) по этическим нормам не представляется возможным. На базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (НМИЦ здоровья детей) Минздрава России провели сравнение параллельно в двух группах детей от 6 до 18 лет

с различной степенью тяжести течения МВ, оцененных по шкале Швахмана – Брасфильда (индекс ШБ, баллы):

- 1) не получавших дорназу альфа (до внедрения в клиническую практику этой терапии, 1995–1998) – $n = 53$;
- 2) получающих дорназу альфа длительное время (обследованных в 2018–2021) – $n = 51$.

Все пациенты получали стандартную базисную терапию.

Сравнение групп происходило по показателям спирометрии, так как известно, что при контроле над препаратами применяются объективные и субъективные критерии. К субъективным критериям относятся клинические симптомы: уменьшение одышки, количество отделяемого из нижних дыхательных путей, глубина дыхания, частота кашля, хрипы в легких и др. К объективным критериям в первую очередь относятся показатели функции внешнего дыхания по данным спирометрии.

При сравнении тяжести течения заболевания была выявлена тенденция к увеличению количества пациентов с легким течением заболевания во 2-й группе (рис. 2).

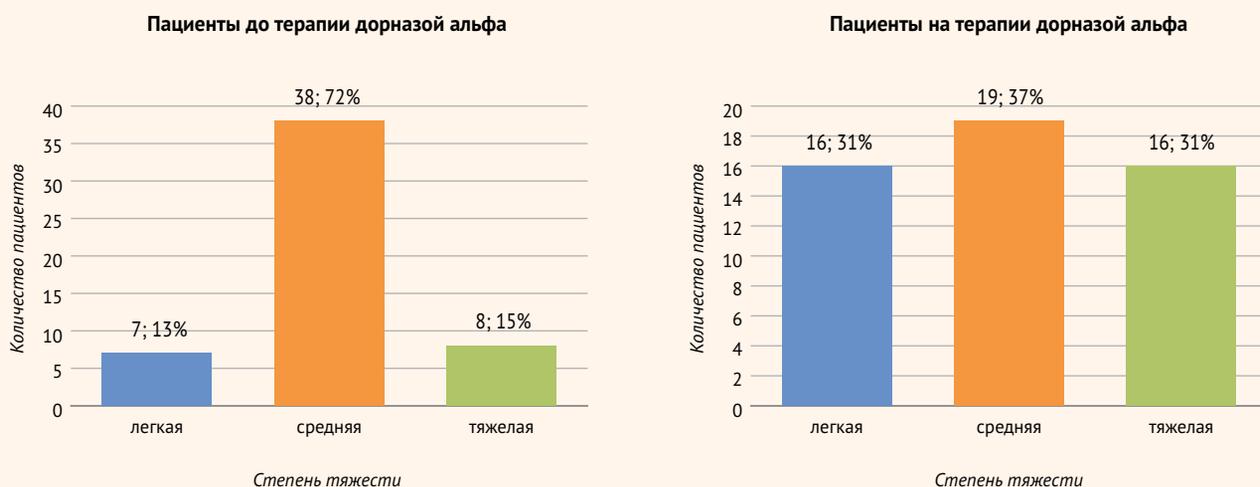
У детей с легким течением МВ показатель ОФВ1 %Д (% от должного) был достоверно ниже в 1-й группе ($n = 7$) ($M = 88,2 \pm 5,4$), чем во 2-й ($n = 16$) ($M = 96,0 \pm 3,8$), $p = 0,004$.

У детей с течением МВ средней степени тяжести (ИШБ = $51,2 \pm 4,8$) показатель ОФВ1 %Д был значимо ниже в 1-й группе ($n = 38$) ($M = 69,7 \pm 3,0$) чем во 2-й ($n = 19$) ($M = 75,0 \pm 3,24$), $p = 0,0001$; также индекс Тиффно (ИТ) %Д (ТТ) в 1-й группе ($M = 92,3 \pm 1,9$) был ниже, чем во 2-й ($M = 94,0 \pm 1,8$), $p = 0,001$.

При сравнении двух групп детей с МВ с тяжелым течением заболевания (ИШБ = $37,8 \pm 2,6$) также выявлено, что показатель ОФВ1 %Д в 1-й группе ($n = 8$) был значимо ниже ($M = 37,7 \pm 5,1$), чем во 2-й ($n = 16$) ($M = 44,0 \pm 3,5$), $p = 0,006$. При сравнении других показателей также выявлена закономерность: максимальная объемная скорость (МОС) воздуха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ – МОС 50 %Д в 1-й ($M = 21,0 \pm 4,6$) и во 2-й группе ($M = 29,0 \pm 5,5$), $p = 0,001$; МОС 75 %Д в 1-й ($M = 15,3 \pm 2,3$)

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по степени тяжести течения муковисцидоза

● **Figure 2.** Distribution of patients by degree of severity of cystic fibrosis



и во 2-й группе ($M = 18,0 \pm 3,1$), $p = 0,010$; пиковая скорость выдоха (ПСВ) %Д в 1-й ($M = 61,0 \pm 4,7$) и во 2-й группе ($M = 69,7 \pm 9,2$), $p = 0,028$.

При сравнении в вышеуказанных группах по остальным показателям спирометрии не выявлено достоверности различий.

Таким образом, было отмечено, что ОФВ1 у пациентов с легким, средним и тяжелым течением был значим выше в группе детей, получающих дорназу альфа. Также выявлено, что показатели МОС 50, МОС 75 и ПСВ у пациентов с тяжелым течением были значимо выше в группе пациентов, которые получают в базисной терапии дорназу альфу.

За последние 10 лет наблюдения пациентов, проходящих обследование и лечение в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (в среднем ежегодно госпитализируются 350 детей с МВ), нежелательные явления на фоне приема дорназы альфа встречались в единичных случаях: у 2 пациентов отмечался эпизод бронхоспазма, у 4 – приступ сухого кашля, у 2 – элементы контактного дерматита в области носогубного треугольника, у 12 – першение в горле, у 11 – осиплость голоса. Все эти явления устранялись самостоятельно, в течение короткого времени.

ПРИМЕНЕНИЕ ДОРНАЗЫ АЛЬФА ПРИ ДРУГИХ ПАТОЛОГИЯХ

В современных условиях пандемии можно особо отметить, что в литературе был представлен успешный опыт использования дорназы альфа при другой патологии – в лечении тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного SARS-CoV-2 [26]. Кроме того, имеются сообщения о положительном эффекте при применении дорназы альфа при хроническом бронхите [27], синдроме Картагенера [28], хронической обструктивной болезни легких [29], лобарном ателектазе [30, 31], бронхоэктатической болезни [32].

XXI век считается судьбоносным в борьбе с МВ. Больные МВ получили долгожданную возможность

использовать так называемую таргетную терапию – патогенетическую терапию. Но ее применение показано сегодня не всем пациентам с МВ, а определенному генотипу. Круг мутаций, для которых созданы таргетные препараты-модификаторы (потенциаторы и корректоры), пока ограничен. Это только начало пути. Поэтому базисная медикаментозная терапия и комплексный подход к мероприятиям для больных МВ сохраняют и сегодня свою актуальность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий лечебный эффект эндонуклеатического фермента дорназы альфа обусловлен не только мощным муколитическим воздействием, но и двумя дополнительными факторами – противовоспалительным и антибактериальным, что является убедительным аргументом для назначения препарата в составе базисной терапии МВ на постоянной основе.

Дорназу альфа целесообразно назначать сразу после установления диагноза МВ с целью профилактики (в т. ч. при отсутствии респираторных симптомов). Препарат применяется как для лечения нижних дыхательных путей (хронического обструктивного бронхита / бронхиолита), так и верхних (хронического полипозного риносинусита) у пациентов с МВ.

Для объективной оценки эффективности препарата необходимо применять функциональные тесты.

Эффективность препарата зависит от строгого соблюдения правил по его использованию. Постоянное применение дорназы альфа в сочетании с кинезитерапией в составе базисного лечения позволяет минимизировать прогрессирование деструкции легочной ткани и ухудшение респираторных функций, способствует контролю над заболеванием, положительно влиянию на комплексную адаптацию пациентов с МВ.



Поступила / Received 09.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2022

Принята в печать / Accepted 24.03.2022

Список литературы / References

- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevsky A.S. *Cystic fibrosis (mucoviscidosis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
- 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 г.* М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 68 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
- Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Asherova I.K. (eds.). *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019*. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
- Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов московского региона. *Медицинский совет*. 2017;(18):124–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>.
- Sherman V.D., Kondratieva E.I., Voronkova A.Y., Kashirskaya N.Y., Shabalova L.A., Nikonova V.S. et al. Influence of neonatal screening for cystic fibrosis by the example of patients of the Moscow region. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(18):124–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2021. 679 с.
- Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. (eds.). *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2021. 679 p. (In Russ.).
- Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., Goss C.H., Mogayzel P.J. Jr, Willey-Courand D.B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957–969. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-664OC>.
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранова Н.И. (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. 2-е изд. М.: БОРГЕС; 2019. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.

- Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranova N.I. (eds.). *National Consensus "Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy"*. 2nd ed. Moscow: BORGES; 2019. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogram.pdf>.
7. Симонова О. Возможности применения дорназы альфа в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):145–152. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/659/0>. Simonova O. Opportunities of dornase alfa in pediatrics. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):145–152. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/659/0>.
 8. Sly P.D., Brennan S., Gangell C., de Klerk N., Murray C., Mott L. et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146–152. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-00690C>.
 9. Dodge J.A., Morison S., Lewis P.A., Colest E.C., Geddes D., Russell G. et al. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968–1988: incidence, population and survival. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7(2):157–166. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1993.tb00390.x>.
 10. Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Поляков Д.П., Петров А.С., Кудлай Д.А. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(6):111–117. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117>. Voronkova A.Yu., Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Polyakov D.P., Petrov A.S., Kudlay D.A. Dornasum alfa in treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2019;98(6):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117>.
 11. Dodge J.A., Morison S., Lewis P.A., Colest E.C., Geddes D., Russell G. et al. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968–1988: incidence, population and survival. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7(2):157–166. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1993.tb00390.x>.
 12. Robinson P.J. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(3):237–241. <https://doi.org/10.1002/ppul.10136>.
 13. Quan J.M., Tiddens H.A., Sy J.P., McKenzie S.G., Montgomery M.D., Robinson P.J. et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813–820. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118570>.
 14. Shak S., Capon D.J., Hellmiss R., Marsters S.A., Baker C.L. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(23):9188–9192. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.23.9188>.
 15. George P.M., Banya W., Pareek N., Bilton D., Cullinan P., Hodson M.E., Simmonds N.J. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1008>.
 16. Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):132–139. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.226>. Simonova O.I., Lukina O.F. Dornase alfa in Russia: 15 years later. efficacy of the drug in the basic treatment in children with cystic fibrosis. *Current Pediatrics*. 2012;11(2):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.226>.
 17. Jones A.P., Wallis C.E. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127>.
 18. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD007923. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007923.pub6>.
 19. Симонова О. Дорназа альфа: три клинических эффекта. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(2):26–32. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/872>. Simonova O. Dornase alpha: three clinical effects. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(2):26–32. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/872>.
 20. Кондратьева Е.И., Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К. и др. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):218–226. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>. Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Furman E.G., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K. et al. Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post-marketing use of the drug. *Pediatrics*. 2021;100(3):218–226. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>.
 21. Ушакова С., Белавина П., Симонова О., Карнеева О. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(5):72–79. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952>. Ushakova S., Belavina P., Simonova O., Karneeva O. New method of conservative treatment of chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis. *Current Pediatrics*. 2010;9(5):72–79. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952>.
 22. Хрущев С.В., Симонова О.И. *Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания*. М.: Академия; 2006. 304 с. Khrushchev S.V., Simonova O.I. *Physical culture of children with respiratory diseases*. Moscow: Academia; 2006. 304 p. (In Russ.).
 23. Yang C., Chilvers M., Montgomery M., Nolan S.J. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub3>.
 24. 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(1):21–36. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetics.ru/jour/article/view/138>. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I. et al. Guidelines of research biosimilar drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2014;1(1):21–36. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetics.ru/jour/article/view/138>.
 25. Аmeliina E.L., Krasovskiy S.A., Abdulganieva D.I., Asherova I.K., Zilber I.E., Trishina S.V. и др. Эффективность и безопасность биоаналогического лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019;29(6):695–706. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abdulganieva D.I., Asherova I.K., Zilber I.E., Trishina S.V. et al. Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):695–706. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>.
 26. Weber A.G., Chau A.S., Egeblad M., Barnes B.J., Janowitz T. Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. *Mol Med*. 2020;26(1):91. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00215-w>.
 27. Hudson T.J. Dornase in treatment of chronic bronchitis. *Ann Pharmacother*. 1996;30(6):674–675. <https://doi.org/10.1177/106002809603000616>.
 28. Desai M., Weller P.H., Spencer D.A. Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener's syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(5):307–308. <https://doi.org/10.11002/ppul.1950200509>.
 29. Sheils C.A., Käs J., Travassos W., Allen P.G., Janmey P.A., Wohl M.E., Stossel T.P. Actin filaments mediate DNA fiber formation in chronic inflammatory airway disease. *Am J Pathol*. 1996;148(3):919–927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1861734/>.
 30. Shah P.L., Scott S.F., Hodson M.E. Lobar atelectasis in cystic fibrosis and treatment with recombinant human DNase I. *Respir Med*. 1994;88(4):313–315. [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0954-6111(94)90063-9).
 31. Merkus P.J., de Hoog M., van Gent R., de Jongste J.C. DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J*. 2001;18(4):734–737. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/18/4/734.long>.
 32. Wills P.J., Wodehouse T., Corkery K., Mallon K., Wilson R., Cole P.J. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):413–417. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756815>.

Информация об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; oisimonova@mail.ru

Быстрова Серафима Григорьевна, лаборант лаборатории редких наследственных болезней у детей, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; аспирант кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Cerafima.bystrova@yandex.ru

Горина Юлия Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей, врач-пульмонолог, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; ygorinova@yandex.ru

Information about authors:

Olga I. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; oisimonova@mail.ru

Serafima G. Bystrova, Laboratory Assistant, Laboratory of Rare Hereditary Diseases in Children, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Postgraduate Student, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Serafima.bystrova@yandex.ru

Yulia V. Gorinova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Rare and Hereditary Diseases in Children, Pulmonologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ygorinova@yandex.ru

Эра двойной бронходилатации: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В НОВОМ СРЕДСТВЕ ДОСТАВКИ

Е.А. Орлова , <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>, eorlova56@mail.ru

И.П. Дорфман, <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>, inna1977@mail.ru

М.А. Орлов, <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>, orlovdoc56@gmail.com

М.А. Абдуллаев, <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>, abdullaev-musalitdin@mail.ru

Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

В обзоре источников литературы показаны эффективность и безопасность применения инновационной комбинации гликопиррония бромида и формотерола фумарата (ГП/ФФ) в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) по данным исследований PINNACLE 1, 2, 3, 4. В мировой практике и в России используются 4 фиксированные комбинации длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ): вилантерол + умеклидиния бромид, гликопиррония бромид + индакатерол, олодатерол + тиотропия бромид и аклидиния бромид + формотерола фумарат. В настоящее время в Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) присутствует комбинация ГП/ФФ, получившая одобрение в России. Для данной комбинации разработано новое средство доставки коспензии через ингалятор Аэросфера. Эффективность и безопасность дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) ГП/ФФ по сравнению с его монокомпонентами, плацебо и тиотропия бромидом (ТБ) установлены в клинических исследованиях III фазы PINNACLE 1, 2, 3, 4. Также комбинация ГП/ФФ привела к улучшению утренних и последующих через 2 ч показателей объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) по сравнению с монокомпонентами и плацебо. Данные исследований PINNACLE продемонстрировали улучшение качества жизни, связанного со снижением общего балла шкалы респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) в сравнении с его исходным уровнем спустя 24 нед. от начала приема ГП/ФФ. На фоне приема ГП/ФФ значительно уменьшилась потребность использования сальбутамола по сравнению с плацебо. Объединенный анализ исследований PINNACLE 1, 2, 4 продемонстрировал возможности ГП/ФФ улучшать вентиляционную функцию легких и снижать риск обострений ХОБЛ по сравнению с монокомпонентами и плацебо. По результатам анализа также не выявлено увеличения количества наиболее часто регистрируемых нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гликопиррония бромид, формотерола фумарат, Аэросфера

Для цитирования: Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Абдуллаев М.А. Эра двойной бронходилатации: новые возможности в новом средстве доставки. *Медицинский совет*. 2022;16(4):128–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-128-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The double bronchodilation era: new capabilities in a new drug delivery device

Ekaterina A. Orlova , <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>, eorlova56@mail.ru

Inna P. Dorfman, <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>, inna1977@mail.ru

Mikhail A. Orlov, <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>, orlovdoc56@gmail.com

Musalitdin A. Abdullaev, <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>, abdullaev-musalitdin@mail.ru

Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

A literature review presents the efficacy and safety of the new glycopyrronium bromide/formoterol fumarate (GP/FF) combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the PINNACLE 1, 2, 3, 4 studies. There are 4 fixed LAMA/LABA combinations which used in world practice, as well as in Russia: vilanterol + umeclidinium bromide, glycopyrronium bromide + indacaterol, olodaterol + tiotropium bromide and aclidinium bromide + formoterol. The GP/FF combination also approved in Russia, is currently present in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). A new method of co-suspension delivery via the Aerosphere inhaler has been developed for this combination. The efficacy and safety in GP/FF MDI compared to its monocomponents and tiotropium bromide were assessed in phase III clinical trials PINNACLE 1, 2, 3, 4. The GP/FF combination showed an improvement in the morning and after 2 hours parameters of FEV₁ compared to monocomponents and placebo. Data from PINNACLE studies showed an improvement in the quality of life associated with a decrease in compared with the baseline level of the overall score on the scale of the St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) in 24 weeks against those taking GP/FF in contrast to monocomponents and placebo. The use of GP/FF showed a significant reduction in the use of salbutamol compared with placebo. A pooled analysis of PINNACLE 1, 2, 4 demonstrated that GP/FF improved lung function and reduced the risk of COPD exacerbations compared with monocomponents and placebo. According to the results of the analysis, there was also no increase in the number of the most frequently recorded side effects.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, glycopyrronium bromide, formoterol fumarate, Aerosphere

For citation: Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Abdullaev M.A. The double bronchodilation era: new capabilities in a new drug delivery device. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):128–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-128-137>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности населения экономически развитых и развивающихся стран. Персонализированный подход к фармакологическому лечению ХОБЛ, учитывающий индивидуальные потребности пациента, является ключевым условием для уменьшения симптомов и частоты обострений, определяющих улучшение качества жизни. Согласно национальным клиническим рекомендациям, стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия – ДДАХ (длительно действующие β_2 -агонисты) или ДДБА (длительно действующие антихолинергические препараты) – рекомендуется пациентам с невыраженными симптомами ХОБЛ (mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) ≥ 2 или CAT (COPD Assessment Test) < 10), а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов этой комбинации¹ [1]. При повторных обострениях (два и более среднетяжелых обострения в течение 1 года или 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) у пациентов, получающих монокомпонентную бронходилатирующую терапию, объем предшествующего лечения увеличивается до двойной комбинации ДДАХ/ДДБА или ИГКС/ДДБА² (ингаляционные глюкокортикостероиды) [1]. Наличие у пациента выраженной клинической симптоматики (mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10) является показанием к назначению комбинации ДДАХ/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ [1, 2].

Синергидное воздействие ДДБА и ДДАХ на β -адренорецепторы и М-холинорецепторы гладкой мускулатуры бронхов усиливает совместный релаксационный эффект [3]. Комбинация ДДБА/ДДАХ обеспечивает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели вентиляционной функции легких и улучшает качество жизни пациентов по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХ [4–8]. Преимуществом использования препаратов с разным механизмом действия является существенное снижение вероятности побочных эффектов, ассоциированных с увеличением дозы каждого препарата при монотерапии [7]. Подход с использованием фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ способствует лучшей приверженности к лечению пациентов с ХОБЛ, чем применение двух отдельных ингаляторов одновременно [9]. Источники литературы по ХОБЛ свидетельствуют о завершении к настоящему времени большого количества исследований длительностью от 12 до 52 нед. с применением различных фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ в сравнении с монотерапией [3, 10–19].

В российских клинических рекомендациях для лечения ХОБЛ предлагается использование фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБА: вилантерол + умеклидиния бромид, гликопиррония бромид + индакатерол, олодатерол + тиотропия бромид, аклидиния бромид + формотерола фумарат [1]. Дополнительно к ним в GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ) внесена комбинация гликопиррония бромид (ГП) и формотерола фумарата (ФФ), в настоящее время одобренная регуляторными органами США, Европы, Канады, Австралии, Японии и Южной Кореи для долгосрочной поддерживающей терапии ХОБЛ [20]. В 2020 г. данная комбинация зарегистрирована в РФ в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с использованием инновационной технологии доставки козуспензий в дозировке 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза [21].

Общепризнанно, что эффективность ингаляционной терапии определяется не только свойствами лекарственного препарата, но и выбором его оптимальной системы доставки. Это условие относится и к применяемым комбинациям ДДБА/ДДАХ, которые отличаются не только по составу, но и по устройству доставки, существенно влияющим на выбор конкретного препарата. В клинической практике значимая роль принадлежит комплаентности пациентов к терапии – ключевому условию успешного лечения ХОБЛ. Как известно, достижение эффективности лечения зависит от многих факторов, в т. ч. и удовлетворенности пациентов средством ингаляционной доставки [6]. Длительное время применение фиксированных комбинаций сводилось к применению в виде ингаляторов сухого порошка или жидкостных ингаляторов, создающих мелкодисперсную фракцию мягкого тумана. В этой связи следует отметить, что увеличение доступности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ в виде ДАИ предоставляет пациентам более широкий выбор ингаляторов. По мнению клиницистов, ДАИ остаются наиболее распространенными ингаляторами, используемыми преимущественно для доставки бронходилататоров короткого действия. Многие пациенты знакомы с их применением как с начальным опытом ингаляционной терапии с помощью этих устройств [11]. Перевод на новый тип устройства без согласия пациента может являться негативным фактором снижения приверженности к проводимому лечению и даже явиться причиной последующего ухудшения состояния здоровья [22–27]. Как показывает время, опыт применения обоснованных комбинаций ДДБА/ДДАХ через ДАИ позволил большинству пациентов увеличить возможности длительной терапии и при этом сохранить тот же тип устройства доставки. Считается, что синергидное действие ДДБА/ДДАХ, доставленных через ДАИ, оказывает

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. Available at: <https://goldcopd.org/>.

² Ibid.

минимальное сопротивление потоку воздуха и создает преимущества у пациентов со значительными вентиляционными нарушениями, не способных создать себе адекватный инспираторный поток при применении устройств с более высоким сопротивлением [13].

Разработка оптимальной системы из комбинации лекарственных форм ГП/ФФ и вида ДАИ подразумевает применение новой технологии козуспензии с улучшенной ингаляционной доставкой в дыхательные пути пациента с целью создания высокой местной концентрации и минимизации системных эффектов. В исследованиях последних лет было установлено, что между пористыми и лекарственными частицами образуются сильные неспецифические ассоциации с образованием стабильных и однородных аэрозолей, которые способны обеспечить эффективную и предсказуемую доставку лекарства на протяжении всего срока службы ингалятора [13, 28–31].

Ингалятор Аэросфера создан с использованием технологии доставки козуспензии, объединяющей кристаллы лекарственного средства с пористыми частицами фосфолипидов, создающих стабильные гомогенные суспензии. Их лечебная уникальность заключается в том, что все вещества суспензии начинают растворяться в момент достижения дыхательных путей. Результаты оценки *in vitro* показали, что аэросферный ингалятор обеспечивал стабильную подачу дозы даже при имитации ошибок, возможных при проведении ингаляции пациентом. По другим данным, комбинированные методы лечения, обеспечиваемые с помощью этой технологии, также демонстрируют стабильную фракцию мелких частиц и оптимальное распределение частиц по размерам для доставки в центральные и периферические дыхательные пути, даже когда несколько лекарств доставляются через один и тот же ингалятор. Клинический интерес вызвали исследования с использованием гамма-сцинтиграфии и функциональной визуализации органов дыхания. Установлено, что лекарственное соединение ГП/ФФ эффективно откладывается в центральных и периферических дыхательных путях, обеспечивая значимое увеличение ряда показателей внешнего дыхания [32–34].

Эффективность и безопасность лекарственной комбинации ГП/ФФ в сопоставлении с его монокомпонентами и плацебо у пациентов с ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой степени получили исчерпывающую оценку в клинических исследованиях III фазы PINNACLE 1, 2, 4 (продолжительность – 24 нед.; NCT01854645, NCT01854658 и NCT02343458) и PINNACLE 3 (дополнительно продленное на 28 нед.; NCT01970878). Вышеперечисленные исследования проводились в США, странах Азии и Европы, Австралии и Новой Зеландии [12, 13, 35, 36]. Все исследования были многоцентровыми, рандомизированными, двойными слепыми и плацебо-контролируемыми в параллельных группах. PINNACLE 1 проводился в 160 центрах США, Австралии и Новой Зеландии, в то время как PINNACLE 2 охватывал только 140 центров в США [12]. Из-за различий в распространенности и социально-экономическом бремени ХОБЛ между разными странами и регионами, а также разнящихся данных в наблюдаемых

эффектах от фармакотерапии у исследователей возникла необходимость оценить эффективность и безопасность базисной терапии ХОБЛ в других географических популяциях пациентов. В этой связи в PINNACLE 4 наряду с пациентами из США в исследование вошли участники из Азии и Европы, включая Россию [35]. Для изучения долгосрочной эффективности и безопасности применения ГП/ФФ в течение 52 нед. было проведено исследование PINNACLE 3. Данное исследование представляло собой продолжение двух предыдущих исследований PINNACLE 1, 2 в течение еще 28 нед. и проводилось в 205 медицинских центрах США, Австралии и Новой Зеландии [13].

В соответствии с условиями исследования пациенты получали ГП/ФФ 18/9,6 мкг, ГП 18 мкг, ФФ 9,6 мкг, плацебо с частотой приема дважды в день через ДАИ и сухой порошок тиотропия бромид (ТБ) 18 мкг с помощью ингалятора один раз в день. ТБ открыто использовался для активной контрольной группы только в PINNACLE 1 (требование европейской регистрации) [12]. Следует отметить, что комбинация ГП/ФФ и сравнимые с ней препараты, использованные в исследованиях PINNACLE, были созданы согласно технологии доставки козуспензии (кроме ТБ в PINNACLE 1) [36]. В каждое исследование включались пациенты в возрасте 40–80 лет, активные или бывшие курильщики (индекс курения ≥ 10 пачка-лет), имеющие ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой степени по критериям Американского торакального общества / Европейского респираторного общества) [12, 37]. Степень тяжести вентиляционных нарушений определялась соотношением объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($< 0,7$) и значением $ОФВ_1$ после приема бронходилататора ($< 80\%$ от должного значения при скрининге). Пациенты с $ОФВ_1 < 30\%$ должны были иметь постбронходилатационный $ОФВ_1 \geq 750$ мл [12, 36]. Одышка и бремя заболевания оценивались во время второго визита на основе опросников mMRC³ и CAT⁴. Эти показатели не использовались как критерии включения, так как не входили в требования дизайна исследования [12]. Вместе с тем в некоторые рандомизированные контролируемые исследования других комбинаций ДДАХ и ДДБА включались пациенты с mMRC ≥ 2 [17, 36].

Достоверность полученных результатов всех вышеуказанных исследований исходила из основных критериев исключения, к которым были отнесены: пациенты, страдающие бронхиальной астмой, раком легкого, имеющие дефицит альфа-1-антитрипсина, перенесшие резекцию легких, включая лобэктомию, или с признаками бронхоскопического уменьшения объема легких \leq за 1 год до первого визита. Из исследования исключались пациенты, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ в течение 3 мес. или с изменившимся статусом курения во время скрининга, а также нуждавшиеся в длительной кислородной терапии > 12 ч в день. Подлежали исключению пациенты,

³ MRC Dyspnoea Scale. Available at: <https://www.ukri.org/councils/mrc/facilities-and-resources/find-an-mrc-facility-or-resource/mrc-dyspnoea-scale/>.

⁴ COPD Assessment Test. Available at: <https://www.catestonline.org/>.

у которых не представлялось возможным получить приемлемо воспроизводимые результаты спирометрии. Критерии исключения содержали сопутствующие заболевания почек, печени, эндокринной системы, сердца или др., способные, по мнению исследователей, изменить результаты исследования или ограничить возможность участия пациента. Беременность и лактация также являлись критериями исключения. Пациенты могли выйти из исследования в любой момент, а исследователи могли отозвать пациентов, если они соответствовали критериям досрочного прекращения, включая более двух обострений ХОБЛ средней степени тяжести, если требовалось системное применение ГКС или антибактериальных препаратов, и одно тяжелое обострение ХОБЛ, требующее госпитализации [12, 36].

Масштабность исследований PINNACLE с участием больших групп пациентов с ХОБЛ подтвердила наличие актуальной доказательной базы. В исследованиях PINNACLE 1 и 2 принимали участие 2103 и 1615 пациентов соответственно. Исходные характеристики в обоих исследованиях были схожими в разных группах лечения. Из 3699 пациентов в соответствии с рекомендациями GOLD были отнесены к категориям А 7,2%, В 41,6%, С 5,1% и D 45,6%. В исследовании 87,2% пациентов имели симптоматику, соответствующую по шкале CAT ≥ 10 , а 57,1% приобрели значение mMRC $\geq 2,0$ [12]. В PINNACLE 4 после рандомизации приступили к исследованию 1756 пациентов, из них 714 – из Азии, 496 – США и 546 – Европы, включая Россию. Завершили данное исследование 1528 (87%) пациентов. Большинство пациентов из Азии были мужчинами и в среднем показателе имели более низкий исходный показатель CAT, чем пациенты из других регионов. Доля пациентов мужского пола в PINNACLE 4 составила 74,1% и была выше таковых показателей в PINNACLE 1 и 2 (56,4 и 55,1% соответственно). 48,3% пациентов, участвующих в исследовании PINNACLE 4, имели баллы CAT ≥ 15 . В сравнении с ними аналогичные показатели в группах PINNACLE 1 и 2 составили 68,2 и 69,5% соответственно [35, 36]. 893 пациента, завершившие 24-недельное лечение ко suspensionией ГП/ФФ, препаратами ГП и ФФ в режиме 2 раза в день или открытым ТБ в дозе 18 мкг/сут в исследованиях PINNACLE 1 и 2, после случайной выборки продолжили лечение еще в течение 28 нед. как участники исследования PINNACLE 3 [13, 39].

Первичной конечной точкой в исследованиях была динамика утренних показателей ОФВ₁ перед ингаляцией препаратов по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе исследования. Изменение данного показателя в течение 24 нед. считалось вторичной конечной точкой. Другие вторичные конечные точки включали в себя изменение пикового ОФВ₁ через 2 ч после ингаляции по сравнению с первоначальными значениями на 24-й неделе; время до начала действия (определяется как первая временная точка, в которой разница изменения ОФВ₁ от исходного уровня по сравнению с плацебо была статистически значимой в первый день приема); изменение общего балла по шкале SGRQ (St. George's Hospital Respiratory Questionnaire – опросник госпиталя Святого Георгия) по сравнению с исходным уровнем

на 24-й неделе и изменение частоты среднего суточного использования сальбутамола для оказания экстренной помощи в течение 24 нед. по сравнению с исходным уровнем. Другие конечные точки включали среднесуточную общую оценку симптомов и применение сальбутамола для купирования приступов в ночное и дневное время [12, 35].

РЕЗУЛЬТАТЫ

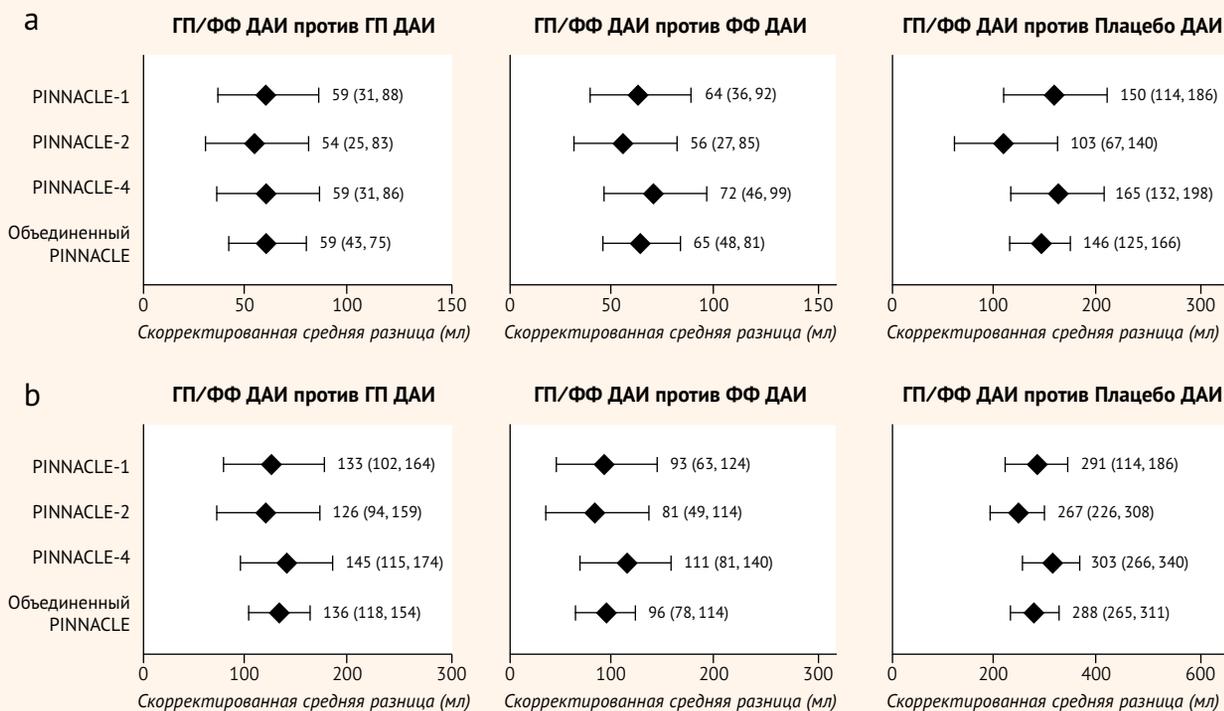
На 24-й неделе проведения исследований PINNACLE 1, 2, 4 лекарственная комбинация ГП/ФФ показала значительное улучшение утренних показателей ОФВ₁ перед ингаляцией данного препарата от исходных по сравнению с плацебо (на 150, 103 и 165 мл) и монокомпонентами: ГП (на 59, 54 и 59 мл) и ФФ (на 64 мл, 56 мл и 72 мл). Для всех групп сравнения установлены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Как показано на *рис. 1*, исключение касается количественных показателей в исследовании PINNACLE 2, где различия ГП/ФФ против ГП соответствовали $p = 0,0003$ и ФФ – $p = 0,0002$ [12, 35, 39].

Позитивная динамика изучаемых показателей как аналогичная для первичной конечной точки выявлялась при изменении от исходного уровня значения ОФВ₁ перед приемом препарата в течение 24 нед. (вторичная конечная точка). Как показано на *рис. 2*, по данным исследований PINNACLE 1, 2, 4 комбинация ГП/ФФ обеспечивала статистически значимое ($p < 0,0001$) улучшение минимального ОФВ₁ по сравнению с плацебо (на 158, 129 и 155 мл), ГП (на 60 мл, 55 и 55 мл) и ФФ (на 64, 57 и 72 мл) соответственно [12, 35, 36].

С большим постоянством различия в лечении ГП/ФФ в сопоставлении с плацебо превышали порог минимальной клинически значимой разницы в 100 мл [36, 40]. Все случаи улучшения минимального значения ОФВ₁ по сравнению с плацебо были ожидаемыми и соответствовали результатам исследований III фазы других комбинированных ДДАХ/ДДБА, вводимых с помощью иных устройств доставки [38]. Что касается первичной конечной точки эффективности, связанной с изменением от исходного уровня минимального значения ОФВ₁ перед утренней ингаляцией препарата в течение 52 нед., применение ГП/ФФ выразилось значительным улучшением по отношению к исходному уровню и в сравнении с ГП (разница 57 мл, $p < 0,0001$), ФФ (разница 65 мл, $p < 0,0001$) и открытым ТБ (разница 25 мл, $p = 0,0117$) [13].

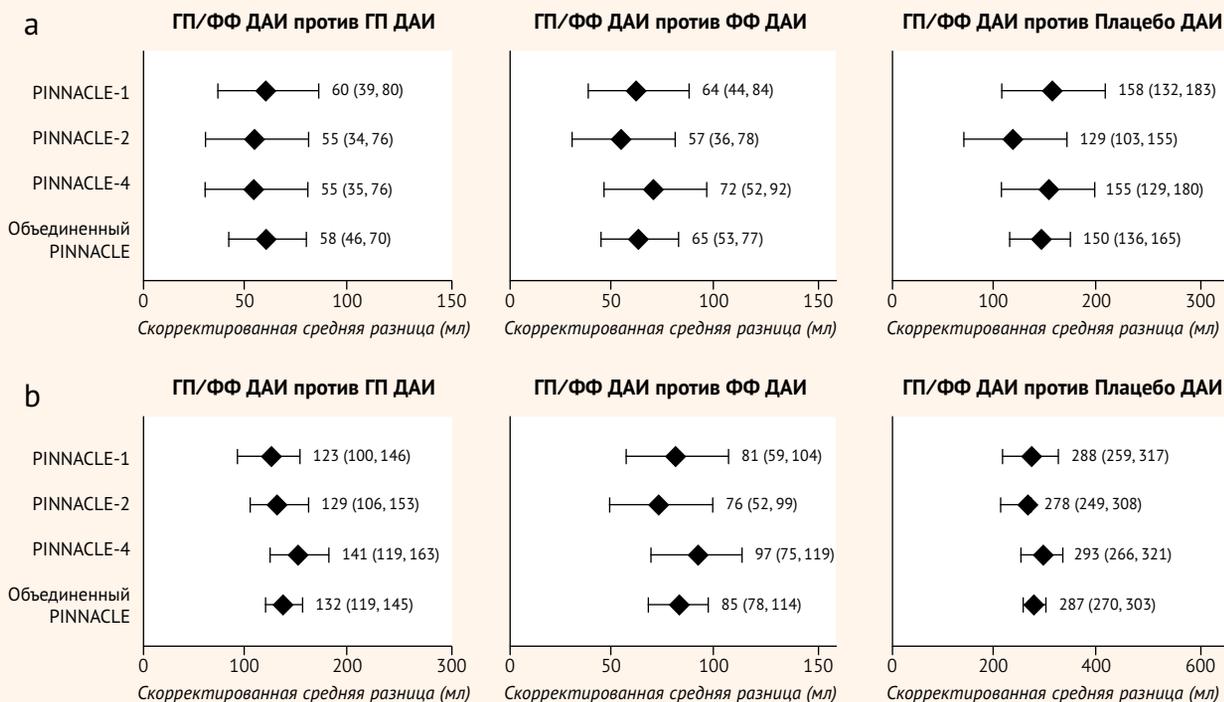
Пиковое изменение от исходного уровня значения ОФВ₁ в течение 2 ч после введения препарата на 24-й неделе и на протяжении 24 нед. было существенно выше у пациентов, получивших ГП/ФФ, по сравнению с монокомпонентами и плацебо во всех трех исследованиях PINNACLE ($p < 0,0001$). Как показано на *рис. 1b*, соответствующие показатели улучшенного по количественному значению пикового ОФВ₁ через 2 ч после ингаляции препарата на 24-й неделе по сравнению с плацебо, ГП и ФФ составили в PINNACLE 1 291, 133 и 93 мл, в PINNACLE 2 – 267, 126 и 81 мл, в PINNACLE 4 – 303, 145 и 111 мл (во всех вышеуказанных сопоставлениях $p < 0,0001$).

● **Рисунок 1.** Изменение минимального значения $ОФВ_1$ на 24-й неделе исследований PINNACLE (а – утренние показатели, b – показатели через 2 ч после ингаляции препаратов) [36]
 ● **Figure 1.** Change in the minimum value of FEV_1 : a – morning parameters; b – parameters within 2 hours after the drug administration at week 24 [36]



Примечание. Данные представляют собой средние квадратические различия в лечении (95% ДИ), выраженные в мл.

● **Рисунок 2.** Динамика минимально значимых показателей $ОФВ_1$ по данным исследований PINNACLE 1, 2, 4 (а – утренние показатели; b – показатели через 2 ч после ингаляции препаратов в течение 24 недель) [36]
 ● **Figure 2.** Change in the minimum value of FEV_1 : a – morning parameters; b – parameters within 2 hours after drug administration for 24 weeks [36]



Примечание. Данные представляют собой средние квадратические различия в лечении (95% ДИ), выраженные в мл.

Как свидетельствует *рис. 2b*, на протяжении 24 нед. данные различия составляли по сравнению с плацебо, ГП и ФФ 288, 123 и 81 мл в PINNACLE 1, 279, 129 и 76 мл в PINNACLE 2 и 293, 141 и 97 мл в PINNACLE 4 (во всех вышеуказанных сопоставлениях $p < 0,0001$) [12, 35, 36]. Примечательно, что изменение пикового значения $ОФВ_1$ от исходного уровня в течение 2 ч после воздействия препарата (*рис. 1б*) показало различия для ГП/ФФ и ГП на 24-й неделе более 100 мл во всех исследованиях (133 мл – в PINNACLE 1, 126 мл – в PINNACLE 2, 145 мл – в PINNACLE 4) с улучшением по сравнению с ФФ, превышающим 80 мл (для всех вышеуказанных сопоставлений $p < 0,0001$) [12, 35, 36]. Ингаляционное воздействие комбинации ГП/ФФ привело к значимо большему увеличению по сравнению с ФФ, ГП и открытым ТБ в изменениях $ОФВ_1$ от исходного уровня в течение 2 ч после ингаляции препарата в течение 52 нед.: соответственно 88, 129 и 93 мл, $p < 0,0001$ [13, 39]. Анализ еще одной вторичной точки показал, что для начала действия через 5 мин после влияния ингаляции в первый день (первая временная точка, оцененная во всех исследованиях) ГП/ФФ отмечалось значимое улучшение $ОФВ_1$ по сравнению плацебо с соответствующими различиями 187, 186 и 179 мл (при всех сопоставлениях $p < 0,0001$) в PINNACLE 1, 2, 4 [12, 35].

По данным исследований PINNACLE установлено улучшение качества жизни пациентов, связанное со снижением по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале SGRQ в течение 24 нед. на фоне применения лекарственной комбинации ГП/ФФ в отличие от плацебо и монокомпонентов. Результаты PINNACLE 1 показали статистически значимое снижение общего балла SGRQ на 24-й неделе при использовании ГП/ФФ по сравнению с плацебо ($-2,52$ единицы) и ГП ($-2,33$ единицы). Пациенты, получавшие комбинированный препарат, с большей вероятностью достигали минимальной клинически важной разницы в уменьшении общего балла SGRQ на 4 единицы по сравнению с ГП и плацебо в PINNACLE 1 (все $p < 0,05$) [12]. Численные тенденции к улучшению оценки шкалы SGRQ также были отмечены в PINNACLE 2 и PINNACLE 3 с ГП/ФФ по сравнению с плацебо и ГП [41]. Результаты оценки шкалы SGRQ в PINNACLE 4 согласовывались с данными, полученными в PINNACLE 1, показывая, что применение ГП/ФФ может улучшить качество жизни, связанное со здоровьем, по сравнению с плацебо и ГП. Значительное улучшение показателя общего балла шкалы SGRQ на 24-й неделе было продемонстрировано после лечения комбинацией ГП/ФФ по сравнению с ГП ($-1,62$ единицы, $p = 0,0427$) и плацебо ($-4,40$ единицы, $p < 0,0001$), но отсутствовавшее с препаратом ФФ ($-0,3$ единицы, $p = 0,7084$). Снижение показателя общего балла SGRQ в течение 12–24 нед. также было больше после лечения ГП/ФФ по сравнению с ГП (на 1,62 единицы, $p = 0,0165$) и плацебо (на $-3,50$ единицы, $p < 0,0001$). Различия результатов лечения по субъективной оценке пациентов могут быть небольшими, и, следовательно, такие показатели могут быть не вполне достоверными при указании различий

между сравниваемыми видами лечения. В конечном счете оптимальные эффекты лекарственной комбинации ГП/ФФ по сравнению с ФФ на респираторную функцию легких способны привести к большему улучшению качества жизни пациентов, если они поддерживаются в течение более длительного периода времени, чем 24-недельная продолжительность текущего исследования [12, 35]. Так, в долгосрочном исследовании PINNACLE 3 лечение ГП/ФФ показало значительно большее улучшение показателя общего балла шкалы SGRQ в течение 52 нед. по сравнению с ГП (разница $-1,39$ единицы; 95% ДИ: $-2,38...-0,39$; $p = 0,0066$) и численные улучшения по сравнению с ФФ (разница $-0,90$ единицы; 95% ДИ: $-1,90...0,10$; $p = 0,0764$) и открытым ТБ (разница $-0,43$ единицы; 95% ДИ: $-1,68...0,82$; $p = 0,4989$). В группе лечения комбинацией ГП/ФФ 41,3% пациентов достигли минимальной клинически значимой разницы в 4 единицы в общем балле SGRQ по сравнению с 35,6% для ГП, 37,2% для ФФ и 43,8% для открытого ТБ [13].

Нужно отметить, что изменения общего балла шкалы SGRQ по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе были больше в PINNACLE 4, чем в исследованиях PINNACLE 1, 2 [12, 36]. Возможно, этот факт может объясняться географическими различиями в изученных популяциях и модифицирующим эффектом социально-экономического статуса на качество жизни [36, 42]. В исследованиях PINNACLE 1, 2 ГП/ФФ обеспечивал статистически значимое уменьшение одышки, о чем свидетельствовала оценка TDI (Transition dyspnea index – динамический индекс одышки) в течение 24 нед. по сравнению с плацебо соответственно на 0,47 и 0,33 единицы и улучшение по сравнению с ГП соответственно на 0,27 и 0,21 единицы. Улучшение по сравнению с ФФ на 0,28 единицы отмечалось в исследовании PINNACLE 2 [12]. По результатам PINNACLE 4 разница между применением ГП/ФФ и плацебо (на 0,80 единицы), ГП (на 0,33 единицы) в баллах TDI в течение 24 нед. была больше, чем наблюдаемая в исследованиях PINNACLE 1 и 2. Следует отметить, что полученные данные могут быть связаны с различиями в методах оценки баллов TDI. В PINNACLE 4 TDI оценивался интервьюером, в отличие от компьютеризированной версии для самостоятельного заполнения, используемой в PINNACLE 1, 2 [36]. Большая часть пациентов в группе, получавших ГП/ФФ, достигла клинически значимого улучшения TDI (общий балл > 1 ед.) по сравнению с ГП и плацебо, показывая преимущества комбинации ГП/ФФ и его значимую эффективность в снижении одышки у пациентов с ХОБЛ [35]. ГП/ФФ был способен уменьшить потребность использования препаратов экстренной помощи в течение 24 нед. по сравнению с плацебо, ГП и ФФ. В исследованиях PINNACLE 1 и 2 комбинированный препарат ГП/ФФ показал значительное снижение использования сальбутамола в течение 24 нед. по сравнению с плацебо ($-1,08$ и $-1,04$ вдоха/день соответственно) [12]. Данные PINNACLE 4 также свидетельствуют о явном сокращении использования лекарств неотложной помощи в группе пациентов, получавших ГП/ФФ, по сравнению с ГП (разница $-0,77$; $p = 0,0001$) и плацебо (разница $-0,98$; $p < 0,0001$) [35]. Развитие эффектов ГП/ФФ в течение

● **Таблица 1.** Результаты исследований PINNACLE 1, 2, 4 на 24-й неделе [12, 39]

● **Table 1.** PINNACLE studies 1, 2, 4 results at 24 weeks [12, 39]

Показатель	PINNACLE 1					PINNACLE 2				PINNACLE 4			
	ГП/ФФ	ГП	ФФ	Плацебо	ТБ	ГП/ФФ	ГП	ФФ	Плацебо	ГП/ФФ	ГП	ФФ	Плацебо
Прирост ОФВ ₁ утром до ингаляции, мл	126	66	62	-24	105	116	63	61	13	120	60	47	-45
Прирост ОФВ ₁ через 2 ч после ингаляции, мл	356	223	263	65	259	350	223	268	83	358	214	247	55
Изменение SGRQ в баллах	-3,3	-1,0	-2,7	-0,8	-2,6	-3,0	-2,3	-2,2	-1,2	-5,3	-3,7	-5,6	-0,9
Изменение частоты использования сальбутамола, количество вдохов в день	-0,8	-0,5	-0,8	0,3	-0,4	-1,0	-0,4	-0,7	0,0	-1,4	-0,6	-1,0	-0,4

52 нед. также выразилось значимо бóльшим снижением среднего суточного использования сальбутамола по сравнению с ГП (разница $-0,46$ вдоха/день; 95% ДИ: $-0,67...-0,24$; $p < 0,0001$) и ТБ открытого типа (разница $-0,51$ вдоха/день; 95% ДИ: $-0,77 -0,24$; $p = 0,0002$) с численным улучшением по сравнению с ФФ ($-0,19$ вдоха/день; 95% ДИ: $-0,41...-0,02$; $p = 0,0750$) [13]. Лечение ГП/ФФ существенно снизило использование сальбутамола ночью в исследованиях PINNACLE 1 и 2 и улучшило средние общие показатели симптомов по сравнению с плацебо и ГП. Использование препаратов для экстренной помощи днем также значительно сократилось у пациентов, получавших ГП/ФФ, по сравнению с плацебо в исследовании PINNACLE 1, а также плацебо и ГП в исследовании PINNACLE 2 [12, 41].

Систематический обзор 46 недавно завершенных исследований показал, что изменения в использовании препаратов для неотложной помощи связаны с основными важными показателями ХОБЛ, включая оценку баллов по шкале SGRQ, одышку, частоту обострений и минимальный ОФВ₁ [20, 43]. Основные результаты исследований PINNACLE 1, 2, 4 представлены в *табл. 1*.

Улучшения функционального состояния легких в исследованиях PINNACLE 1, 2, 4 в целом были аналогичны тем, о которых сообщалось в других значимых исследованиях эффективности и безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ [10, 14, 17]. Сетевой метаанализ 29 исследований фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ с участием 34 617 пациентов также показал сопоставимые результаты по эффективности и безопасности ГП/ФФ с другими комбинированными ДДБА/ДДАХ [44].

Для оценки возможности использования ГП/ФФ для начальной поддерживающей терапии при ХОБЛ J. Zheng et al. провели анализ *post hoc*, сравнив эффективность комбинации ГП/ФФ с монокомпонентами ДДАХ и ДДБА и плацебо у пациентов, не получавших поддерживающего лечения при скрининге (получали бронходилататоры короткого действия или не получали лечения), и пациентов, получавших поддерживающую терапию при скрининге (получали бронходилататоры длительного действия и (или) ИГКС за 30 дней до скрининга и (или) ранее к рандомизации). По результатам трех рандомизированных исследований III фазы PINNACLE пациенты 1-й груп-

пы при применении ГП/ФФ достигли лучшей функции легких по сравнению с монотерапией и плацебо и не приобрели повышенный риск безопасности. Двойная бронхолитическая терапия способна обеспечить лучшие результаты, чем монотерапия для пациентов с ХОБЛ в качестве первой линии лечения. Безусловно, в ближайшем будущем потребуются подтверждение этих результатов проспективными исследованиями. К ограничениям исследований PINNACLE 1, 2, 4 следует отнести тот факт, что они не были проспективно рассчитаны на подгруппы пациентов, получавших и не получавших базисную терапию до начала исследования [20].

F.J. Martinez et al. представили объединенный анализ исследований PINNACLE 1, 2, 4 [36]. Целью анализа индивидуальных данных пациентов из трех 24-недельных исследований – PINNACLE 1, 2, 4 – была дальнейшая оценка эффективности комбинированного препарата ГП/ФФ с использованием объединенного набора данных, позволяющего предоставить более точную оценку воздействия лечения на функциональное состояние легких, обострения ХОБЛ в объединенной популяции, а также для определения безопасности у большой популяции пациентов. Именно такой объединенный анализ исследований PINNACLE продемонстрировал, что лекарственная комбинация ГП/ФФ улучшает функцию легких и снижает риск обострений по сравнению с монокомпонентами и плацебо у пациентов с ХОБЛ. Снижение обострений при использовании ГП/ФФ по сравнению с препаратами сравнения выявлялось преимущественно у пациентов с более высоким бременем симптомов и обострениями ХОБЛ в анамнезе.

Следует отметить, что некоторые опорные исследования, которые не включали пациентов с высоким риском обострений, не имели достаточной мощности, чтобы исследовать влияние ГП/ФФ на течение обострения. Тем не менее объединенный анализ вышеуказанных исследований предоставляет достаточно большой объем доказательств, позволяющих оценить преимущества комбинации ГП/ФФ при обострении ХОБЛ [36].

В целом частота возникновения нежелательных явлений (НЯ), возникающих в связи с лечением и применением лекарственных средств, а также возможных явлений,

- **Таблица 2.** Нежелательные побочные явления из объединенного анализа исследований PINNACLE, n (%) [число событий] [36]
 ● **Table 2.** Adverse effects of treatment from pooled analysis of PINNACLE Trials, n (%) [number of events] [36]

Нежелательные явления	ГП/ФФ ДАИ 18/9,6 мкг (n = 1588)	ГП ДАИ 18 мкг (n = 1364)	ФФ ДАИ 9,6 мкг (n = 1370)	Плацебо ДАИ (n = 678)	Все пациенты (n = 5000)
≥ 1 НЯ	923 (58,1) [2317]	750 (55,0) [1946]	762 (55,6) [1866]	386 (56,9) [921]	2821 (56,4) [7050]
Легкие	396 (24,9)	317 (23,2)	348 (25,4)	174 (25,7)	1235 (24,7)
Средней степени тяжести	404 (25,4)	326 (23,9)	308 (22,5)	162 (23,9)	1200 (24,0)
Тяжелые	123 (7,7)	107 (7,8)	106 (7,7)	50 (7,4)	386 (7,7)
Связанные с ЛП* (НПР)	172 (10,8) [276]	150 (11,0) [256]	144 (10,5) [228]	69 (10,2) [115]	535 (10,7) [875]
Серьезные	133 (8,4) [171]	107 (7,8) [155]	106 (7,7) [129]	50 (7,4) [65]	396 (7,9) [520]
Серьезные, связанные с ЛП (НПР)	10 (0,6) [11]	15 (1,1) [21]	8 (0,6) [9]	3 (0,4) [3]	36 (0,7) [44]
Ведущие к преждевременному прекращению приема ЛП	91 (5,7) [125]	80 (5,9) [133]	71 (5,2) [120]	43 (6,3) [56]	285 (5,7) [434]
Летальный исход (все причины)					
Период лечения	5 (0,3)	1 (0,1)	2 (0,1)	2 (0,3)	10 (0,2)
Период лечения + 14 дней	6 (0,4)	2 (0,1)	2 (0,1)	2 (0,3)	12 (0,2)

* Возможная, вероятная или определенная причинно-следственная связь с исследуемым препаратом согласно заключению исследователя до раскрытия информации. НПР – нежелательная побочная реакция.

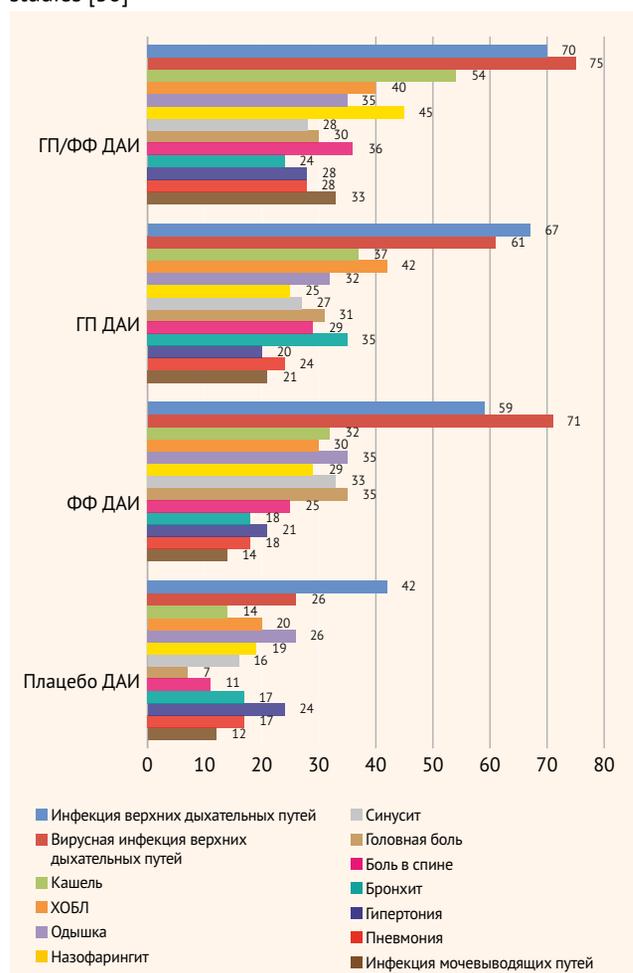
приводящих к преждевременному прекращению лечения и других клинически значимых негативных явлений, оказалась одинаковой во всех группах лечения (табл. 2).

Результаты исследования показывают, что большинство НЯ были легкой и средней степени тяжести, при этом степень тяжести была сопоставима в разных группах лечения. Наиболее часто встречающимися НЯ были инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусные инфекции и кашель (4,8, 4,7 и 2,7% в объединенной популяции и 4,4, 4,7 и 3,4% в группе ГП/ФФ соответственно) (рис. 3).

Всего за период лечения в трех основных 24-недельных исследованиях фазы III было зарегистрировано 12 случаев смерти. Ни одна из смертей не была связана исследователями с изучаемыми лекарственными препаратами, а две смерти произошли в течение 14 дней после лечения. В общей сложности умерли 6 пациентов в группе получающих ГП/ФФ (0,4%) и 2 пациента в каждой из групп ГП, ФФ и плацебо (0,1–0,3%). Кроме того, 6 летальных исходов имели вероятную причину сердечно-сосудистых заболеваний (ГП/ФФ, n = 3; ГП, n = 1; ФФ, n = 2), ни у кого из пациентов не было вероятной причины смерти вследствие заболеваний легких. В целом объединенный анализ безопасности изучаемых препаратов не выявил новых проблем в группе наиболее часто регистрируемых НЯ, среди которых не было установлено клинически значимых различий между группами контролируемого лечения [36]. Общая частота НЯ в PINNACLE 3 также была одинаковой во всех группах, составляя 60–69%, при этом наиболее частыми клиническими проявлениями были назофарингит (6,8%), кашель (4,3%) и другие инфекции верхних дыхательных путей (3,8%) [13]. В рамках пострегистрационного исследования препарата, были получены новые данные по безопасности препарата,

● **Рисунок 3.** Нежелательные явления в объединенном анализе исследований PINNACLE 3 [36]

● **Figure 3.** Adverse effects in pooled analysis of PINNACLE studies [36]



на основании которых внесены соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению. Так, в раздел «Побочное действие» включена нежелательная реакция со стороны почек и мочевыводящих путей «Инфекция мочевыводящих путей». Изменения вступили в силу для ГП/ФФ, аэрозоль для ингаляций дозированных, 7,2 +5,0 мкг/доза, АстраЗенека АБ, Швеция, с 16.04.2021⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты крупных многоцентровых рандомизированных и контролируемых исследований PINNACLE 1, 2, 4 и объединенного анализа PINNACLE 3 предоставили широкой аудитории врачей-клиницистов установленные преимущества применения комбинированной терапии ДДАХ/ДДБА в лечении ХОБЛ от умеренной до тяжелой степени. Полученные данные о применении комбинированного препарата ГП/ФФ в дозе 18/9,6 мкг/доза показали статистически значимые улучшения функциональных показателей по сравнению с плацебо и монокомпонентами функциональных показателей, которые позволяют утверждать повышение качества жизни, уменьшение обострений ХОБЛ и снижение частоты применения бронхолитиков, используемых для экстренной терапии. Инновационным средством доставки лекарственной комбинации

⁵ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Информационное письмо от 17.05.2021 № 02И-636/21. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2021/5/18/1621340090.99359-1-146084.pdf>.

ГП/ФФ явился аэросферный дозирующий ингалятор, обеспечивающий фиксированную дозу препарата для использования двух активных соединений в одном устройстве, что значительно способствовало повышению комплаенса и увеличению объема ингалируемой смеси в легких.

В контексте обзора исследований PINNACLE 1, 2, 4 особое значение приобрели данные о хорошей переносимости лекарственной комбинации ГП/ФФ и сопоставимых побочных реакциях с другими подобными комбинациями, используемыми в клинической практике.

В заключение следует отметить, что представленные результаты эффективности и безопасности применяемых в клинической практике фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ делают возможным персонализацию выбора препарата для лечения ХОБЛ внутри фармакологической группы на основе различных факторов, включая предпочтения пациента и выбор устройства ингаляционной доставки. Учитывая неоспоримые преимущества новой терапевтической стратегии ХОБЛ с помощью комбинаций ДДБА/ДДАХ, целесообразно учитывать полученные результаты исследований PINNACLE 1, 2, 4 при подготовке региональных стандартов и рекомендаций по лечению ХОБЛ, а также формуляров лекарственных средств для медицинских организаций.



Поступила / Received 28.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2021

Принята в печать / Accepted 18.12.2021

Список литературы / References

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких*. М., 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. Moscow, 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2.
- Karner C., Cates C.J. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4(4):CD008989. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008989.pub2>.
- D'Urzo A.D., Cazzola M., Hanania N.A., Buhl R., Maleki-Yazdi M.R. New developments in optimizing bronchodilator treatment of COPD: a focus on glycopyrrolate/formoterol combination formulated by co-suspension delivery technology. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2805–2819. <https://doi.org/10.2147/COPD.S113306>.
- Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012;21(1):101–108. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00102>.
- Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and Safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(2):130–137. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000450>.
- Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония при терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных. *Пульмонология*. 2018;28(2):224–233. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233>.
- Avdeev S.N., Trushenko N.V. Effects of fixed combination of indacaterol/glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease: state-of-the-art review. *Pulmonologiya*. 2018;28(2):224–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233>.
- Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):42–51. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000136>.
- Avdeev S.N., Trushenko N.V. New opportunities of dual bronchodilation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(3):42–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000136>.
- D'Urzo T., Donohue J.F., Price D., Miravittles M., Kerwin E. Dual bronchodilator therapy with aclidinium bromide/formoterol fumarate for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(5):519–532. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1081065>.
- Yu A.P., Guérin A., Ponce de Leon D., Ramakrishnan K., Wu E.Q., Mocarski M. et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ*. 2011;14(4):486–496. <https://doi.org/10.3111/13696998.2011.594123>.
- D'Urzo A.D., Rennard S.I., Kerwin E.M., Mergel V., Leselbaum A.R., Caracta C.F. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*. 2014;15(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0123-0>.
- Singh D., Jones P.W., Bateman E.D., Korn S., Serra C., Molins E. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:178. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-178>.
- Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T., Fabbri L.M., Rennard S., Feldman G.J. et al. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. *Chest*. 2017;151(2):340–357. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.028>.
- Hanania N.A., Tashkin D.P., Kerwin E.M., Donohue J.F., Denenberg M., O'Donnell D.E. Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension™ Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2017;126:105–115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.015>.
- Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N., Gallagher N., Green Y., Henley M., Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1484–1494. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>.
- Mahler D.A., Kerwin E., Ayers T., Fowler-Taylor A., Maitra S., Thach C. et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(9):1068–1079. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1048OC>.
- Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjermer L., Derom E., Ferguson G. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015;45(4):969–979. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136014>.
- Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S., Mehta R., Kalberg C., Church A. Efficacy and safety of once-daily umecclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1538–1546. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.001>.

18. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E., Kaelin T., Richard N., Crater G. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):472–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70065-7).
19. Celli B., Crater G., Kilbride S., Mehta R., Tabberer M., Kalberg C.J., Church A. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest.* 2014;145(5):981–991. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1579>.
20. Zheng J., Xu J.F., Jenkins M., Assam P.N., Wang L., Lipworth B.J. Glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler for maintenance-naïve patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of the randomized PINNACLE trials. *Respir Res.* 2020;21(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1332-3>.
21. Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Андреева А.К., Абдуллаев М.А. Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости. *Пульмонология.* 2021;31(4):518–529. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529>.
- Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Andreeva A.K., Abdullaev M.A. Bronchodilator and anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease from the position of interchangeability. *Pulmonologiya.* 2021;31(4):518–529. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529>.
22. Lavorini F., Corrigan C.J., Barnes P.J., Dekhuijzen P.R., Levy M.L., Pedersen S. et al. Retail sales of inhalation devices in European countries: so much for a global policy. *Respir Med.* 2011;105(7):1099–1103. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.012>.
23. Myrdal P.B., Sheth P., Stein S.W. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS PharmSciTech.* 2014;15(2):434–455. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0062-x>.
24. Stein S.W., Sheth P., Hodson P.D., Myrdal P.B. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. *AAPS PharmSciTech.* 2014;15(2):326–338. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0062-y>.
25. 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>.
26. Bjermer L. The importance of continuity in inhaler device choice for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2014;88(4):346–352. <https://doi.org/10.1159/000363771>.
27. Small M., Anderson P., Vickers A., Kay S., Fermer S. Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. *Adv Ther.* 2011;28(3):202–212. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0108-4>.
28. Joshi V., Lechuga-Ballesteros D., Noga B., Vehringer R., Schultz R., Noga B. et al. Development of mono, dual and triple combination pMDIs without co-formulation effect. *Resp Drug Deliv Eur.* 2011;2(2):383–386.
29. Lechuga-Ballesteros D., Noga B., Vehringer R., Cummings R.H., Dwivedi S.K. Novel cosuspension metered-dose inhalers for the combination therapy of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Future Med Chem.* 2011;3(13):1703–1718. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.133>.
30. Lechuga-Ballesteros D., Vehringer R., Dwivedi S.K. A new co-suspension MDI platform: scientific foundations of mono, dual and triple combination products. *Resp Drug Deliv Eur.* 2011;1(1):101–112.
31. Lechuga-Ballesteros D., Vehringer R., Joshi V., Noga B., Cummings R.H., Schultz R. et al. A New Formulation Platform for Metered Dose Inhaler Combination Products: Cosuspensions of Engineered Phospholipid Microparticles with Micronized Actives. In: *Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Sciences (AAPS)*. Washington, DC; 2011, pp. 23–27.
32. Taylor G., Warren S., Dwivedi S., Sommerville M., Mello L., Orevillo C. et al. Gamma scintigraphic pulmonary deposition study of glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology. *Eur J Pharm Sci.* 2018;111:450–457. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.026>.
33. Vehringer R., Lechuga-Ballesteros D., Joshi V., Noga B., Dwivedi S.K. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. *Langmuir.* 2012;28(42):15015–15023. <https://doi.org/10.1021/la302281n>.
34. Usmani O.S., Roche N., Jenkins M., Stjepanovic N., Mack P., De Backer W. Consistent Pulmonary Drug Delivery with Whole Lung Deposition Using the Aerosphere Inhaler: A Review of the Evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:113–124. <https://doi.org/10.2147/COPD.S274846>.
35. Lipworth B.J., Collier D.J., Gon Y., Zhong N., Nishi K., Chen R. et al. Improved lung function and patient-reported outcomes with co-suspension delivery technology glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a randomized Phase III study conducted in Asia, Europe, and the USA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2969–2984. <https://doi.org/10.2147/COPD.S171835>.
36. Martinez F.J., Lipworth B.J., Rabe K.F., Collier D.J., Ferguson G.T., Sethi S. et al. Benefits of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (GFF MDI) in improving lung function and reducing exacerbations in patients with moderate-to-very severe COPD: a pooled analysis of the PINNACLE studies. *Respir Res.* 2020;21(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01388-y>.
37. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23(6):932–946. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>.
38. Cohen J.S., Miles M.C., Donohue J.F., Ohar J.A. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:785–797. <https://doi.org/10.2147/COPD.S54513>.
39. Dhungana S., Criner G.J. Spotlight on glycopyrronium/formoterol fumarate inhalation aerosol in the management of COPD: design, development, and place in therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2307–2312. <https://doi.org/10.2147/COPD.S89482>.
40. Donohue J.F. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD.* 2005;2(1):111–124. <https://doi.org/10.1081/copd-200053377>.
41. Anzueto A., Miravittles M. The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD. *Am J Med.* 2018;131(6):608–622. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.018>.
42. Jones P.W., Gelhorn H., Wilson H., Benson V.S., Karlsson N., Menjoge S. et al. Socioeconomic Status as a Determinant of Health Status Treatment Response in COPD Trials. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2017;4(2):150–158. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.4.2.2017.0132>.
43. Punekar Y.S., Sharma S., Pahwa A., Takyar J., Naya I., Jones P.W. Rescue medication use as a patient-reported outcome in COPD: a systematic review and regression analysis. *Respir Res.* 2017;18(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0566-1>.
44. Siddiqui M.K., Shukla P., Jenkins M., Ouwens M., Guranlioglu D., Darken P., Biswas M. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in comparison with other long-acting muscarinic antagonist/long-acting β_2 -agonist fixed-dose combinations in COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466619894502. <https://doi.org/10.1177/1753466619894502>.

Информация об авторах:

Орлова Екатерина Алексеевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; eorlova56@mail.ru

Дорфман Инна Петровна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; inna1977@inbox.ru

Орлов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; orlovdoc56@gmail.com

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович, аспирант кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; abdullaev-musalitdin@mail.ru

Information about authors:

Ekaterina A. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Pharmacology Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; eorlova56@mail.ru

Inna P. Dorfman, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Clinical Pharmacology Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; inna1977@inbox.ru

Mikhail A. Orlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Medical Rehabilitation Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; orlovdoc56@gmail.com

Musalitdin A. Abdullaev, Postgraduate Student of Pharmacology Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; abdullaev-musalitdin@mail.ru

Использование препаратов растительного происхождения в терапии бронхолегочных заболеваний: доказательная база и практическое применение

Н.Г. Бердникова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7565-7619>, berdnad@mail.ru

Д.В. Цыганко², <https://orcid.org/0000-0003-2978-3371>, riverdrinkins@mail.ru

В.А. Екатеринчев³, <https://orcid.org/0000-0002-2202-9280>, 1225.83@mail.ru

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

² Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Болезни органов дыхания занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии различных органов и систем и являются наиболее массовыми. Острый бронхит представляет собой воспаление бронхов вследствие вирусной инфекции и характеризуется постоянным кашлем, который может быть как продуктивным, так и сухим. Авторы рассматривают использование препаратов растительного происхождения в качестве эффективного симптоматического средства при лечении кашля различного генеза. Лекарственные травы широко применяются в медицине благодаря своим многочисленным полезным свойствам и не имеют каких-либо серьезных побочных эффектов. Препараты экстракта листьев плюща (*Hedera helix*) являются широко используемыми безрецептурными средствами от кашля, разрешенными Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). В листьях плюща (*Hedera helix*) обнаружены различные биологически активные компоненты, но сапонины являются основным веществом. Сапонины – это природные соединения, которые обладают множеством биологических эффектов. По данным литературных источников, действие сапонинов определяется не только их бронхолитическими и муколитическими свойствами: среди дополнительных возможностей сапонинов – высокая противовоспалительная активность, а также антимикробное, противогрибковое и противовирусное действия. Показана потенциальная возможность использования сапонинов плюща как носителей фармацевтических субстанций, позволяющих значительно снизить эффективные дозы некоторых лекарственных препаратов. Препараты, содержащие экстракт листьев плюща, безопасны и разрешены к применению даже у новорожденных. Также растительные препараты с противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным потенциалом становятся объектом изучения в качестве новой стратегии воздействия на COVID-19.

Ключевые слова: острый бронхит, хронический бронхит, отхаркивающий препарат, кашель, экстракт листьев плюща, *Hedera helix*, сапонины

Для цитирования: Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Екатеринчев В.А. Использование препаратов растительного происхождения в терапии бронхолегочных заболеваний: доказательная база и практическое применение. *Медицинский совет.* 2022;16(4):138–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-138-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of phytopreparations in the treatment of bronchopulmonary diseases: evidence base and practical experience

Nadezhda G. Berdnikova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7565-7619>, berdnad@mail.ru

Dmitry V. Tsyganko², <https://orcid.org/0000-0003-2978-3371>, riverdrinkins@mail.ru

Vyacheslav A. Ekaterinchev³, <https://orcid.org/0000-0002-2202-9280>, 1225.83@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Davydovsky City Clinical Hospital; 11/6, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Respiratory diseases take the lead in the infectious pathology pattern of various organs and systems and are the most common. Acute bronchitis is inflammation of the bronchi due to a viral infection and is characterized by a persistent cough that can be

productive or dry. The authors consider the use of herbal preparations as an effective symptomatic product for the treatment of cough of various origins. Medicinal herbs are widely used in medicine due to many useful properties and do not have any serious side effects. Ivy leaf (*Hedera helix*) extract preparations are common cough medicines available over the counter that are approved by the European Medicines Agency (EMA). Ivy (*Hedera helix*) leaves contain various biologically active components, but saponins are the main substance. Saponins are natural compounds that have a variety of biological effects. According to literature data, the action of saponins is determined not only by their bronchodilator and mucolytic properties: among additional therapeutic options of saponins are high anti-inflammatory activity, as well as antimicrobial, antifungal and antiviral effects. The article shows the potential for use of ivy saponins as carriers of pharmaceutical substances, which can significantly reduce the effective doses of certain drugs. Preparations containing ivy leaf extract are safe and approved for use even in new-borns. Also, herbal preparations with antiviral, immunomodulatory and anti-inflammatory potential become the object of study as a new strategy for treating COVID-19.

Keywords: acute bronchitis, chronic bronchitis, expectorant, cough, ivy leaf extract, *Hedera helix*, saponins

For citation: Berdnikova N.G., Tsyganko D.V., Ekaterinchev V.A. The use of phytopreparations in the treatment of bronchopulmonary diseases: evidence base and practical experience. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):138–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-138-145>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) дыхательных путей традиционно занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости и составляют около 90% всех зарегистрированных случаев инфекционных заболеваний. ОРВИ, грипп, пневмонии, а также COVID-19 входят в класс болезней органов дыхания и обуславливают значительную часть заболеваемости [1]. Зимой 2019–2020 гг. риновирусы были ответственны за 44% заболеваемости, а аденовирусы – за 10%. Но с началом массового инфицирования населения коронавирусом в марте – апреле 2020 г. кривая заболеваемости ранее распространенными инфекциями пошла вниз и спустилась почти до неопределяемых значений. Эпидподъема гриппа в 2020 г. не было: с января до марта 2020 г. в общей структуре заболевших ОРВИ на его долю приходилось 40%, в марте – 24% случаев, их число резко сократилось в апреле 2020 г. По сообщению Роспотребнадзора, в прошлом сезоне случаев заболевания гриппом практически не регистрировалось из-за высокого уровня охвата вакцинацией, соблюдения мер защиты: ношения масок, дезинфекции, соблюдения дистанции. В этот период также было отмечено выраженное снижение показателей заболеваемости по инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики: по коклюшу – в 2,4, кори – в 3,7, краснухе – в 14,3, эпидемическому паротиту – в 2,3, менингококковой инфекции – в 2,2 раза, ветряной оспе – на 40,3%, острому гепатиту В – на 38,5%, клещевому вирусному энцефалиту – на 44,5%. С эпидемиологической точки зрения обычно во время эпидподъемов доминирующий вирус вытесняет остальные, как это было в сезонах 2009–2010 или в 2015–2016 гг., когда гриппа было 77% и только 23% – ОРВИ. И уже известно, что практически все ОРВИ и внебольничные пневмонии 2020 г. были ковидными. С сентября 2021 г. стали реально выявляться другие ОРВИ. Это подтверждают и данные НИИ гриппа имени А.А. Сморо-

динцева Минздрава России: респираторная группа вирусов явно возвращается¹.

В амбулаторной педиатрической практике среди всех заболеваний респираторного тракта также абсолютно преобладают вирусные инфекции: на их долю приходится 90% случаев. Вирусная инфекция может способствовать развитию таких осложнений, как бронхит, ларингит, трахеит, отит, пневмония, энцефалит, бронхиальная астма. Также следует учитывать, что чем младше ребенок, тем выше вероятность осложнений. Пик заболеваемости ОРВИ среди детей отмечается в возрасте от 6 мес. до 6 лет и составляет от 4 до 10 заболеваний в год. Бронхолегочная система у детей имеет свои особенности: короткие носовые пути, незрелость сурфактанта, несостоятельность альвеол (окончательное формирование ацинусов происходит только к 5–9 годам). Все эти факторы вместе с транзиторными особенностями иммунной системы в детском возрасте (сниженное образование эндогенного интерферона, секреторного иммуноглобулина А, лизоцима носового секрета) могут приводить к образованию очагов хронической инфекции. Отмечено, что в группе часто болеющих детей значительно чаще выявляются хронические заболевания носоглотки и легких, чаще встречаются и тяжелее протекают бронхиальная астма, аллергический ринит, выше частота гломерулонефрита и ряда других заболеваний [2, с. 381–386]. Также вирусная инфекция достаточно часто является причиной обострения хронических заболеваний бронхолегочной системы. Структурная перестройка дыхательных путей и легочной ткани, изменение реологии мокроты и местной защиты бронхов – все эти патофизиологические особенности являются хорошим субстратом для возникновения инфекционного обострения после дебюта вирусной инфекции. Что касается COVID-19 у детей, то актуальные отчеты по различным странам подтвержда-

¹ Информационное письмо Центра экологии и эпидемиологии гриппа, Национального центра по гриппу ВОЗ на базе Института вирусологии им. Д.И. Иванковского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России «О заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2020–2021 гг. (с 40 недели 2020 г. по 26 неделю 2021 г.)». Режим доступа: <https://gamaleya.org/about/informatsionnoe-pismo/>

ют тот факт, что дети и подростки составляют очень малую долю (1–5%) от общего числа зарегистрированных больных. У детей преобладают клинические симптомы или их комбинации: катаральные явления, гипертермия, сухой кашель, симптомы интоксикации, гастроинтестинальные проявления. У 95% детей сатурация O_2 остается нормальной и не отмечается признаков дыхательной недостаточности. Клинические наблюдения показывают, что картина COVID-19 может иметь более выраженные клинические признаки и быть схожа с проявлениями гриппа, когда без проведения ПЦР-диагностики (полимеразной цепной реакции) невозможна верификация вируса [3, 4].

КАШЕЛЬ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Кашель является сложной рефлекторной реакцией, направленной на защиту бронхолегочной системы. С одной стороны, кашель препятствует попаданию нежелательных частиц и веществ в бронхи, с другой – способствует эвакуации трахеобронхиального секрета. Обычно кашель расценивается как проявление бронхолегочных заболеваний, однако не следует забывать, что причина может быть связана и с внелегочной патологией, например с болезнями придаточных пазух носа, сердца, желудочно-кишечного тракта, а также с приемом некоторых лекарственных препаратов.

Хорошо известна классификация кашля по характеру: непродуктивный (сухой) и продуктивный (влажный) и по продолжительности (табл.).

При диагностике такая характеристика, как продуктивность, т. е. наличие мокроты, является важным показателем. При продуктивном кашле нужно обращать внимание на такие свойства мокроты, как ее цвет и количество, а также наличие крови, которые являются патогномичными для некоторых заболеваний. Неэффективность кашля может быть обусловлена сниженным кашлевым рефлексом, вязкостью мокроты, недостаточно глубоким дыханием, нарушением бронхиальной проходимости и другими причинами [5].

В тактике ведения кашляющего больного преследуются две цели: важно установить причину кашля и принять меры, чтобы облегчить его. Подавление кашлевого рефлекса осуществляют только в случае непродуктивного мучительного кашля, который теряет свой первоначально защитный характер и резко ухудшает качество жизни больного (провоцирует рвоту, приступы удушья; нарушает сон, вызывает осиплость голоса, непроизвольное мочеиспускание).

● **Таблица.** Классификация кашля по продолжительности

● **Table.** Cough classification by duration

Тип кашля	Классификация по продолжительности
Острый кашель	Продолжающийся до 3 недель
Подострый	Продолжающийся от 3 до 8 недель
Хронический персистирующий	Продолжающийся более 8 недель
Рефрактерный	Продолжающийся после лечения

Довольно часто сухой непродуктивный кашель при вирусных инфекциях появляется в самом начале воспаления слизистых, когда еще не началась активная продукция мокроты. Непродуктивный кашель обычно ирритативный, обусловленный поражением верхних дыхательных путей, сдавливанием главных бронхов увеличенными лимфоузлами, попаданием инородного тела, интерстициальными заболеваниями легких, постназальным затеком, хронической сердечной недостаточностью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, применением лекарственных препаратов. Для гриппа и COVID-19 также патогномичен сухой кашель. Как и в случае с большинством респираторных вирусов, первичным местом входа для SARS-CoV-2 является респираторный эпителий. Чувствительные ветви блуждающего нерва, расположенные в эпителии и субэпителиальной части слизистой оболочки, играют важную роль в регулировании окончания кашля. SARS-CoV-2 использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ-2) для проникновения в эпителиоциты. АПФ-2 экспрессируется в эпителиальных клетках верхних и нижних дыхательных путей, и среди многих функций этот фермент регулирует концентрацию в слизистой оболочке провоспалительного пептида брадикинина. Предполагается, что неконтролируемое образование брадикинина может быть причиной некоторых серьезных системных осложнений новой коронавирусной инфекции, а также кашля. Появление кашля во время инфекции может быть результатом повреждения эпителиальных клеток, которое приводит к высвобождению провоспалительных аутокоидов, нейротропинов, цитокинов и аларминов. Они могут вызывать кашель или повышать чувствительность слизистой оболочки дыхательных путей к раздражителям. Описанные изменения приводят к усилению кашлевого рефлекса и могут стать причиной длительно сохраняющегося сухого кашля после перенесенной вирусной инфекции.

Продуктивный кашель чаще всего обусловлен поражением нижних дыхательных путей и сопряжен с развитием выраженного воспалительного процесса (с хроническим бронхитом, бронхоэктазами, хронической обструктивной болезнью легких, пневмонией, бронхиальной астмой, абсцессом легкого, раком легкого, туберкулезом) [5]. При лечении инфекций вирусной природы, сопровождающихся продуктивным кашлем, обоснованным считается использование симптоматической терапии, которая должна быть направлена на устранение и (или) уменьшение приступов кашля и облегчение отхождения мокроты, что влечет за собой сокращение продолжительности заболевания.

Соответственно, в зависимости от типа кашля предполагается использование одной из двух стратегий: или подавление кашля, или применение мукоактивных препаратов.

К *супрессантам* кашля центрального действия относят кодеин, декстрометорфан, бутамират; периферического действия – леводропропизин, ренгалин.

К *мукоактивным средствам* относят фитопрепараты (препараты плюща, тимьяна, первоцвета), эффективные при всех видах продуктивного кашля, а также гипертонический раствор хлорида натрия, гвайфенезин + амброксол, N-ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин.

ФИТОТЕРАПИЯ КАШЛЯ

Применение лекарственных растений в медицине имеет многовековую историю. Несмотря на огромный выбор синтетических лекарственных средств, применение фитопрепаратов не теряет своей актуальности. Известно, что использование лекарственных растений, в т. ч. в составе комплексной терапии, значительно расширяет терапевтические возможности и позволяет улучшить клинические исходы. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) призвала правительства сделать традиционную медицину, использующую лекарственные травы, частью государственных систем здравоохранения. По мнению экспертов ВОЗ, в лечении почти 75% больных возможно использовать препараты растительного происхождения, к тому же имеются определенные группы пациентов (дети, пожилые, беременные, кормящие), в терапии которых использование фитопрепаратов является наиболее целесообразным.

Лекарственные прописи с применением листьев плюща известны со времен Ибн Сины (Авиценны) и Гиппократов. Как и многие лекарственные растения, плющ широко используется в народной медицине во многих странах, причем применяются преимущественно листья плюща, собранные во время цветения. Известно, что листья плюща прикладывали при ожогах, кожных высыпаниях, чесотке. Настой из листьев как плюща колхидского, так и плюща обыкновенного применяется в качестве мочегонного, противовоспалительного и антисептического средства, при желудочно-кишечных заболеваниях, хроническом насморке, туберкулезе легких, рахите, аменорее, почечнокаменной болезни, подагре. Наружно настой применяют для обмываний при кожных болезнях, ожогах и гнойных ранах [6]. Листья плюща богаты сапонинами, флавоноидами, эфирными маслами, стероидами, фенолкарбоновыми кислотами (содержат хлорогеновую, муравьиную и яблочную кислоты), кумаринами, каротиноидами, токоферолами (витамин Е), витаминами группы В и С, а также содержат дубильные вещества и фитонциды. В 1949 г. А. J. Calabrese было установлено, что сапонины плюща вьющегося проявляют высокую антибактериальную активность. В 1975 г. были обнаружены противовоспалительные свойства сапонинов, а в дальнейшем открыты противомикробные свойства α -хедерина. Однако наибольшее количество исследований фармакологической активности экстракта листьев плюща посвящено изучению его влияния на кашель. Было установлено, что за бронхолитический эффект экстракта листьев плюща ответственен прежде всего α -хедерин, поскольку это действующее вещество в результате связывания с β -адренорецепторами и запуска соответствующих каскадов вызывает бронходилатацию [7]. Также обнаружено, что сапонины плюща усиливают секрецию бронхиальных желез, что частично связывают с содержащимся в сырье алкалоидом эметинном. Он раздражает рецепторы слизистой оболочки желудка, и возбуждение по типу вагус-рефлекса распространяется на легкие, что усиливает секрецию слизи из альвеол [8]. Флавоноиды, также содержащиеся в экстракте листьев плюща, обладают противовоспалительным и антиокси-

● **Рисунок.** Плющ обыкновенный (*Hedera helix*), основные лечебные свойства которого обусловлены эффектами сапонинов и флавоноидов

● **Figure.** Common ivy (*Hedera helix*), basic the medicinal properties of which are due to the effects of saponins and flavonoids



дантным свойством. Также известно, что сапонины являются эмульгаторами. Они обладают сильной поверхностной активностью, что связано с наличием в одной молекуле гидрофильного и гидрофобного остатка. Такая структура способствует адсорбции вирусов и бактерий.

Препараты экстракта листьев плюща (*Hedera helix*) (*rus.*) являются широко используемыми безрецептурными средствами от кашля, разрешенными Европейским агентством по лекарственным средствам² [9].

Достаточно интересными представляются исследования *in vitro*, раскрывающие дополнительные возможности сапонинов, обусловленные их антибактериальным эффектом. Сапонин нарушает проницаемость внешней мембраны бактериальной клетки. Клеточная стенка грамотрицательных (Гр-) бактерий имеет более сложное строение: помимо небольшой прослойки пептидогликана, внешняя сторона клетки представлена фосфолипидной мембраной, несущей структурные липополисахаридные компоненты, что делает клеточную стенку наименее проницаемой для гидрофобных веществ, в то время как белки-порины, выстилающие поры клеточной стенки, определяют избирательную проницаемость для гидрофильных веществ. Структура сапонины позволяет ему проникать в липидный бислой клеток Гр- бактерий, где он связывается с холестерином [10], что приводит к изменению проницаемости наружной мембраны и, как следствие, к осмотическому шоку и гибели бактериальной клетки. Сапонины также

² European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Hedera helix* L., *folium*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf.

обладают потенциальным противогрибковым свойством. Они образуют комплекс со стеролами, присутствующими в грибковых мембранах, что способствует образованию пор и потере целостности мембраны. Эта проницаемость влияет на текучесть мембран и повышает эффективность противогрибковых препаратов [10]. Взаимодействуя с белками оболочки вируса, сапонины повреждают сайты связывания вируса с клетками организма-хозяина и таким образом оказывают противовирусное действие [11]. С началом пандемии COVID-19 начался поиск эффективных терапевтических стратегий. Сапонины, такие как глицирризин, продемонстрировали *in vitro* большое количество предварительных доказательств их потенциала против SARS-CoV-2. Таким образом, проведение дальнейших исследований в этом направлении чрезвычайно важно [7].

Показана потенциальная возможность использования сапонинов плюща как носителей фармацевтических субстанций, позволяющих значительно снизить эффективные дозы некоторых лекарственных препаратов. Гликозидная структура сапонинов способствует их молекулярному комплексобразованию с веществами различной природы, в т. ч. и с лекарственными. Созданные таким путем лекарственные композиции имеют существенно меньшую терапевтическую дозу активно действующей субстанции, а следовательно, менее токсичны, к тому же нередко приобретают ряд новых полезных свойств [12]. В связи с этим был сделан вывод о перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

Фитопрепараты должны отвечать тем же критериям качества, эффективности и безопасности, что и химические лекарственные средства. В отличие от синтетических лекарственных средств, они обладают более широким терапевтическим диапазоном, меньшим количеством побочных эффектов и меньшими рисками взаимодействия с другими препаратами. С другой стороны, не должно быть переоценки возможностей препаратов растительного происхождения, необходимо своевременное изменение тактики лечения в случаях отсутствия успеха от их использования [13].

Целью систематического обзора, опубликованного в 2011 г., были выявление и оценка данных об эффективности и переносимости листьев плюща при симптоматическом лечении острого бронхита, связанного с инфекциями дыхательных путей у детей и взрослых. В результате было выявлено 10 подходящих исследований, охвативших 17 463 участника. Исследования были неоднородными по дизайну и проведению: 2 из них были рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), в 3 оценивалась комбинация плюща и тимьяна, в 7 изучались монопрепараты плюща. Только в одном РКИ (2009 г.), в котором изучалось сочетание плюща и тимьяна, использовался плацебо-контроль и было показано статистически значимое превосходство в снижении частоты и продолжительности кашля. Во всех других исследованиях отсутствовал плацебо-контроль, и они имели серьезные методологические недостатки. Однако результаты всех исследований свидетельствуют об эффективности экстракта листьев плюща в устранении симптомов при инфекциях верхних дыхательных путей [14]. С другой стороны, следует учиты-

вать, что другие популярные лекарства от кашля, например ацетилцистеин, также не продемонстрировали достоверных результатов в терапии острой инфекции верхних дыхательных путей [15]. Так, в сравнительном неинтервенционном исследовании, включавшем 139 пациентов (30 детей и 109 взрослых) с острым бронхитом, использовались сиропы с содержанием экстракта листьев плюща или ацетилцистеина. Было продемонстрировано статистически значимое улучшение клинических симптомов по сравнению с исходным уровнем, которое было сопоставимо между двумя группами. Результаты исследования показывают, что экстракт листьев плюща может быть эффективной альтернативой ацетилцистеину в отношении улучшения дыхательной функции у детей и взрослых при несколько лучшей эффективности [16]. Другие безрецептурные противокашлевые средства и деконгестанты также не имеют надежной доказательной базы [17]. Однако на этом анализ данных не прекратился и был продолжен теми же авторами спустя 10 лет. Так, в 2021 г. был опубликован метаанализ, включающий еще 11 клинических исследований (с 2009 по 2020 г.) с использованием экстракта плюща у 3592 взрослых и детей при ОРВИ и остром бронхите. В трех РКИ сообщалось о более быстром снижении тяжести и (или) частоты кашля при лечении экстрактом листьев плюща по сравнению с плацебо или стандартным лечением. Результаты всех исследований свидетельствовали, что экстракт листьев плюща безопасен. Большинство нежелательных явлений, о которых сообщалось во включенных исследованиях, были легкой и средней степени тяжести и преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта. Эти выводы поддерживают и другие публикации, в которых жалобы на желудочно-кишечные проявления упоминаются как основной побочный эффект препаратов плюща [17]. В литературе упоминалось о редких серьезных нежелательных явлениях, таких как анафилаксия [18, 19], но в исследованиях, включенных в этот обзор, о них не сообщалось [20].

Вопрос об эффективности препаратов растительного происхождения в лечении бронхолегочных заболеваний остается дискуссионным. Современная медицина имеет в своем арсенале достаточно химически синтезированных средств, однако препараты на основе растительных компонентов остаются довольно популярными. Сокращение использования антибиотиков при неосложненных инфекциях верхних дыхательных путей является важной целью общественного здравоохранения, однако в условиях пандемии COVID-19 продолжается необоснованное рутинное использование антибактериальных препаратов, последствия которого нам еще предстоит преодолеть.

Препараты растительного происхождения с доказанной эффективностью широко используются в оториноларингологической и пульмонологической практике, особенно при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей. Использование фитотерапевтических препаратов может приносить пользу пациенту, особенно в тех случаях, когда имеются противопоказания для назначения каких-либо синтезированных средств, они способны профилактировать обострения, дают возможность сократить

использование других лекарств и (или) длительность их приема. Конечно, фитотерапевтические препараты не обладают ярко выраженными клиническими эффектами, но при этом у них и побочных эффектов немного, а также имеется возможность длительного и повторного использования. Фитотерапевтические препараты не используются как препараты неотложной терапии, при тяжелых состояниях, но рекомендованы при состояниях легкой и средней степени тяжести, а также в случаях хронических заболеваний. Их использование также оправданно для профилактики рецидивов, в периоды реконвалесценции, в комплексе с химиотерапевтическими препаратами, что, несомненно, расширяет терапевтические возможности.

Как было сказано выше, в терапии продуктивного кашля нетяжелой степени, который возникает при остром ларингите, трахеите и (или) бронхите, как вариант терапии должны быть рассмотрены препараты растительного происхождения, обладающие отхаркивающими, противовоспалительными, мукорегуляторными свойствами. К ним относятся эвкалипт, корень солодки, подорожник, мать-и-мачеха, тимьян, первоцвет, листья плюща, корень алтея, багульник, ромашка аптечная и др. Растительные препараты, помимо использования при острых заболеваниях дыхательных путей, находят применение и в терапии хронических инфекций, позиционируются как средства для профилактики обострений и в качестве вспомогательной терапии [20–22].

Вызывает настороженность использование препаратов растительного происхождения у пациентов с бронхиальной астмой и поллинозом. Поэтому заслуживают внимания исследования, изучавшие использование фитопрепаратов у пациентов с atopическими заболеваниями. На основании трех исследований сделан вывод, что препараты экстракта листьев плюща несколько улучшают дыхательные функции у детей с бронхиальной астмой, при этом о развитии нежелательных побочных реакций или ухудшении течения астмы не сообщалось [23]. Несмотря на хорошую переносимость экстракта листьев плюща, его использование у пациентов с atopией, как и других фитопрепаратов, не может быть рутинной практикой. Также пациенты с поллинозом и atopической бронхиальной астмой должны быть предупреждены о возможном ухудшении своего состояния на фоне приема растительных препаратов.

Несмотря на высокий профиль безопасности, нельзя забывать, что природное, натуральное происхождение не означает отсутствия нежелательных побочных реакций, наличия противопоказаний и фармакокинетических взаимодействий с лекарственными препаратами. На сегодняшний день известно, что некоторые фитопрепараты метаболизируются с помощью цитохрома P450 (CYP450) и могут являться индукторами или ингибиторами некоторых изоферментов CYP450. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств с фитопрепаратами способны привести к клинически значимым изменениям фармакологического ответа – к снижению эффективности и (или) безопасности терапии. Имеются сообщения, что нежелательные лекарственные реакции при совместном применении лекарственных средств и фитопрепаратов встречаются

в 16% случаев. К растениям, компоненты которых являются индукторами CYP450 и способны клинически значимо изменить фармакокинетику лекарственных средств, относятся зверобой продырявленный, эхинацея пурпурная, катехины зеленого чая, индол-3-карбинол (капуста брокколи), розмарин лекарственный, чистец, хмель обыкновенный, лавр благородный и др. [24, с. 199–226]. Хорошо известный муколитик корень солодки применяется самостоятельно и в составе фитотерапевтических композиций. Основным действующим веществом является глицирризин, который стимулирует функции системы желез внутренней секреции, что приводит к увеличению количества слизи, он также обладает противовоспалительным и противоязвенным действием (стимулирует выработку муцина). Не рекомендовано длительное применение препаратов из корня солодки в высоких дозах, так как это может привести к нарушению водно-электролитного баланса: потеря с мочой ионов калия приведет к накоплению натрия и, соответственно, к отекам. Это заставляет с осторожностью назначать препараты корня солодки лицам с артериальной гипертензией, пациентам, принимающим сердечные гликозиды, петлевые диуретики. Корень солодки противопоказан при холестазах и хронической почечной недостаточности³. По мнению экспертов ВОЗ, корень алтея за счет высокого содержания полисахаридных гидроколлоидов может быть рекомендован в качестве успокоительного средства при симптоматическом лечении сухого раздражающего кашля и раздражении слизистой оболочки ротовой полости и горла, его использование при продуктивном кашле не показано. Отхаркивающим эффектом обладает багульник болотный (болиголов), но его использование резко ограничено из-за серьезных побочных эффектов, которые вызывают эфирные масла: ледол (яд, поражающий нервную систему), палюстрол, углеводород мирицен и др.

ВОЗ опубликовала перечень растений, считавшихся на протяжении столетий съедобными или лекарственными, но на самом деле онкогенными и гепатотоксичными. Такие растения содержат ядовитые пирролизидиновые алкалоиды. Здесь приходится назвать широко используемую во всевозможных сборах и чаях мать-и-мачеху [25], окопник лекарственный, бурачник (огуречную траву), калужницу, чернокорень лекарственный.

Таким образом, выбирая для лечения натуральный, безопасный препарат растительного происхождения, нельзя забывать, что многие лекарственные растения имеют серьезные противопоказания и могут вызывать нежелательные побочные реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты *Hedera helix* (экстракт листьев плюща) применяются во всем мире для лечения различных заболеваний дыхательных путей, включая инфекции верхних дыхательных путей, хронические воспалительные заболевания бронхов и острые воспаления дыхательных путей,

³ Монография ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (НИГ). 2005. 464 с. Режим доступа: https://www.who.int/medicines/areas/traditional/monograph_russian.pdf.

сопровожающиеся кашлем. Они всегда были привлекательными с точки зрения терапевтического использования из-за минимальных побочных эффектов. Одним из таких средств является Геделикс (капли для приема внутрь и сироп по 50 и 100 мл, 200 мл). Капли показаны детям с 2 лет, тогда как сироп может назначаться детям с рождения, что свидетельствует о безопасности препарата.

Как показывают результаты исследований, существуют неуловимые, тонкие механизмы действия сапонинов, которые пока еще не полностью используются в медицине. Однако достигнут прогресс в понимании того, как сапонины выполняют клеточные функции или влияют на патофизиологические пути, на которые они нацелены, что создает новые возможности для расширения их применения.

Дискуссионным остается вопрос о применении фитопрепаратов при COVID-19. С одной стороны, их использова-

ние при нетяжелом течении вирусных заболеваний может быть эффективным и безопасным, а с другой – следует учитывать два важных типа взаимоотношений «болезнь – фитопрепараты» и «фитопрепараты – лекарственные взаимодействия» [26]. Существует сложная взаимосвязь между иммунной системой и вирусными инфекциями: инфекции способствуют снижению иммунного ответа, в то время как осложнения возникают по причине гиперреактивности иммунной системы, известной как цитокиновый шторм. В связи с этим препараты растительного происхождения с противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным потенциалом будут представлять объект изучения в качестве новой стратегии влияния на COVID-19. 

Поступила / Received 22.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2022

Принята в печать / Accepted 15.03.2022

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Волчкова Е.В., Драпкина О.М., Карпов О.Э., Никифоров В.В. и др. *Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19: временные методические рекомендации. Версия 1 (12.04.2020)*. М.; 2020. 17 с. Режим доступа: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/991/original/RESP_REC_V1.pdf. Avdeev S.N., Belevsky A.S., Volchkova E.V., Drapkina O.M., Karpov O.E., Nikiforov V.V. et al. *Drug therapy of acute respiratory viral infections (ARVI) in outpatient practice during the COVID-19 epidemic: interim guidelines. Version 1 (04/12/2020)*. Moscow; 2020. 17 p. (In Russ.) Available at: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/991/original/RESP_REC_V1.pdf.
2. Львов Д.К. (ред.). *Медицинская вирусология*. М.: МИА; 2008. 656 с. Lvov D.K. (ed.). *Medical virology*. Moscow: MIA; 2008. 656 p. (In Russ.)
3. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022)*. М.; 2022. 245 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19): interim guidelines. Version 15 (02/22/2022)*. Moscow; 2022. 245 p. (In Russ.) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
4. Ирфан О., Танг К., Арии М., Бхутта З.А. Эпидемиология, характеристика и влияние COVID-19 на детей, подростков и беременных женщин. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(4):352–359. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2168>. Irfan O., Tang K., Arie M., Bhutta Z.A. Epidemiology, Spectrum, and Impact of COVID-19 on Children, Adolescents, and Pregnant Women. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(4):352–359. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2168>.
5. Зайцев А.А. Кашель. *Клиническая геронтология*. 2015;21(1–2):3–12. Режим доступа: http://www.newdiamed.ru/publish/kg/index.php?m=kg_base&art=150101. Zaytsev A.A. Cough. *Clinical Gerontology*. 2015;21(1–2):3–12. (In Russ.) Available at: http://www.newdiamed.ru/publish/kg/index.php?m=kg_base&art=150101.
6. Зайцев А.А. Кашель: по страницам международных рекомендаций. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(27):38–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48>. Zaytsev A.A. Cough: Through the Pages of International Recommendations. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(27):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48>.
7. Sharma P., Tyagi A., Bhansali P., Pareek S., Singh V., Ilyas A. et al. Saponins: Extraction, bio-medical properties and way forward to anti-viral representatives. *Food Chem Toxicol*. 2021;150:112075. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112075>.
8. Biswas T., Dwivedi U.N. Plant triterpenoid saponins: biosynthesis, in vitro production, and pharmacological relevance. *Protoplasm*. 2019;256(6):1463–1486. <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01411-0>.
9. Baharara H., Moghadam A.T., Sahebkar A., Emami S.A., Tayebi T., Mohammadpour A.H. The Effects of Ivy (Hedera helix) on Respiratory Problems and Cough in Humans: A Review. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1528:361–376. https://doi.org/10.1007/978-3-030-73234-9_23.
10. Sierocinski E., Holzinger F., Chenot J.F. Ivy leaf (Hedera helix) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(8):1113–1122. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03090-4>.
11. Al-Snafi A.E. Pharmacological and therapeutic activities of Hedera helix – A review. *IOSR J Pharm*. 2018;8(5):41–53. Available at: <http://www.iosrphr.org/papers/vol8-issue5/F0805014153.pdf>.
12. Брежнева Т.А., Самсонова Н.Д., Солодухина А.А., Попова М.В., Сливкин А.И. Плющ обыкновенный – перспективы его использования в медицине. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, биология, фармация*. 2019;(1):127–141. Режим доступа: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>. Brezhneva T.A., Samsonova N.D., Solodukhina A.A., Slipkin A.I. Prospects of ivy's use in medicine. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry, Biology, Pharmacy*. 2019;(1):127–141. (In Russ.) Available at: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
13. Pokladnikova J., Meyboom R.H., Meincke R., Niedrig D., Russmann S. Allergy-Like Immediate Reactions with Herbal Medicines: A Retrospective Study Using Data from VigiBase®. *Drug Saf*. 2016;39(5):455–464. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0401-5>.
14. 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;382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
15. Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J., Pons G., Chalumeau M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003124. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003124.pub3>.
16. Kruttschnitt E., Wegener T., Zahner C., Henzen-Bücking S. Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf (Hedera helix) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;1910656. <https://doi.org/10.1155/2020/1910656>.
17. Altiner A., Brockmann S., Sielk M., Wilm S., Wegscheider K., Abholz H.H. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(3):638–644. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm254>.
18. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–660. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296767>.
19. Morfin-Maciel B.M., Rosas-Alvarado A., Velázquez-Sámano G. Anaphylaxis Due to Ingestion of Ivy Syrup (Hedera helix). Report of two Cases. *Rev Alerg Mex*. 2012;59(1):31–36. (In Spanish) Available at: <https://www.imbimed.com.mx/articulo.php?id=88610>.
20. Ram A., Balachandrar S., Vijayananth P., Singh V.P. Medicinal plants useful for treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD): current status and future perspectives. *Fitoterapia*. 2011;82(2):141–151. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.09.005>.

21. Guo R, Pittler M.H., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2006;28(2):330–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00119905>.
22. Gao Z., Liu Y., Zhang J., Upur H. Effect of Jianpi therapy in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Tradit Chin Med*. 2013;33(1):1–8. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(13\)60092-8](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(13)60092-8).
23. Hofmann D., Hecker M., Völp 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>.
24. Кукес В.Г., Бочков Н.П. (ред.). *Клиническая фармакогенетика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 248 с.
Kukes V.G., Bochkov N.P. (eds.). *Clinical pharmacogenetics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 248 p. (In Russ.).
25. Nguyen M., Ramil J., Wydra F. Medical Attributes of *Tussilago farfara* – Coltsfoot. In: *BIO 368 – Medical Botany*. Wilkes-Barre, PA: Wilkes University; 2005. Available at: <http://klemow.wilkes.edu/Tussilago.html>.
26. Silveira D., Prieto-Garcia J.M., Boylan F., Estrada O., Fonseca-Bazzo Y.M., Jamal C.M. et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol*. 2020;11:581840. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840>.

Информация об авторах:

Бердникова Надежда Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 8, стр. 2; врач – клинический фармаколог, пульмонолог, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6; berdnad@mail.ru

Цыганко Дмитрий Викторович, врач-пульмонолог, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6; riverdrinkins@mail.ru

Екатериничев Вячеслав Александрович, к.м.н., доцент кафедры отоларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Дедегатская, д. 20, стр. 1; 1225.83@mail.ru

Information about authors:

Nadezhda G. Berdnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Clinical Pharmacologist, Pulmonologist, Davydovsky City Clinical Hospital; 11/6, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia; berdnad@mail.ru

Dmitry V. Tsyganko, Pulmonologist, Davydovsky City Clinical Hospital; 11/6, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia; riverdrinkins@mail.ru

Vyacheslav A. Ekaterinichev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; 1225.83@mail.ru

Персонализированный прогноз результатов реконструктивно-санирующей хирургии хронического среднего отита

И.Д. Дубинец¹, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru
М.Ю. Коркмазов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com
А.М. Коркмазов¹, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com
А.И. Синицкий¹, <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>, Sinitskiyai@yandex.ru
М.В. Мокина², <https://orcid.org/0000-0002-1961-6644>, masha0587@rambler.ru

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Городская клиническая больница №6; 454017, Россия, Челябинск, ул. Румянцева, д. 28а

Резюме

Введение. Целью хирургического лечения пациентов с хроническим средним отитом является устранение последствий воспалительно-деструктивного заболевания с сохранением анатомии среднего уха и улучшением слуховой функции. Согласно литературным данным, результат реконструктивной хирургии среднего уха для хирурга и пациента в большинстве случаев остается непредсказуемым. Разработка комплексного подхода к прогнозу результатов реконструктивно-санирующей хирургии среднего уха позволит подобрать максимально эффективную хирургическую тактику по срокам и виду оперативного вмешательства.

Цель исследования. Разработать методологию персонализированного прогноза результата реконструктивно-санирующей хирургии у пациентов с хроническими средними отитами и обосновать выбор оптимальной хирургической тактики на основе клинико-функциональных параметров.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование по сопоставлению данных анкетирования пациентов по авторской методике персонализированного прогноза «Способ прогнозирования результата тимпаноластики и степени потери слуха в отохирургии при хроническом среднем отите» с результатами хирургического лечения 263 пациентов, оперированных в стационарах г. Челябинска в 2018–2020 гг.

Результаты и обсуждение. В результате прогнозирования по сумме баллов у пациентов определили объем, вид и сроки операции. Сумма баллов ≤ 20 оценивалась как благоприятный прогноз реконструктивно-санирующей хирургии. Сумма баллов в интервале от 21–40 оценивалась как возможность проведения одномоментной хирургии с целью санации и реконструкции, но пациент должен быть информирован о неблагоприятном прогнозе для восстановления слуха. Сумма более 41 балла оценивается как неблагоприятный прогноз с показанием к раздельно-этапной хирургии, свидетельствующий о социально значимой потере слуха в послеоперационном периоде у пациентов с хроническим средним отитом.

Выводы. Персонализированный подход к прогнозированию результатов хирургического лечения формирует группы пациентов с хроническим средним отитом и помогает в выборе хирургической тактики по виду, объему и срокам одномоментной или раздельно-этапной реконструктивно-санирующей хирургии и необходимости реоперации на сроке один год.

Ключевые слова: хронический средний отит, прогноз хирургии, тимпаноластика, индекс риска среднего уха, факторы риска

Для цитирования: Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Синицкий А.И., Мокина М.В. Персонализированный прогноз результатов реконструктивно-санирующей хирургии хронического среднего отита. *Медицинский совет.* 2022;16(6):146–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-146-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Personalized prediction of the results of reconstructive surgery for chronic otitis media

Irina D. Dubinets¹, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru
Musos Yu. Korkmazov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com,
Arsen M. Korkmazov¹, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com,
Anton I. Sinitskii¹, <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>, Sinitskiyai@yandex.ru
Mariya V. Mokina², <https://orcid.org/0000-0002-1961-6644>, masha0587@rambler.ru

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² City Clinical Hospital No. 6; 28a, Rummyantsev St., Chelyabinsk, 454017, Russia

Abstract

Introduction. The goal of the surgical treatment of patients with chronic otitis media is to eliminate the consequences of the inflammatory and destructive disease while preserving the anatomy of the middle ear and improving auditory function. According to the literature, the outcome of middle ear reconstructive surgery for the surgeon and the patient in most cases

remains unpredictable. The development of an integrated approach to predicting the results of reconstructive sanitizing surgery will make it possible to select the most effective surgical tactics in terms of treatment time and type of surgical intervention.

Aim. To develop a methodology for personalized prediction of the result of operations on the temporal bone in patients with chronic otitis media and substantiate the choice of optimal surgical tactics, taking into account clinical and functional parameters.

Materials and methods. A retrospective study was carried out to compare the data of patients with the use of the author's personalized prognosis method: "A method for predicting the result of tympanoplasty" and "A method for predicting the degree of hearing loss in otosurgery for chronic otitis media" with the results of surgical treatment of 263 patients with chronic otitis media, operated on in hospitals in Moscow. Chelyabinsk in 2018–2020.

Results and discussion. In the observation, the patients were divided into two groups according to the sum of points, which determined the volume, type and timing of the operation. The sum of points less than or equal to 20 was assessed as a favorable prognosis for reconstructive debridement surgery. The sum of points in the range from 21–40 was assessed as the possibility of carrying out one-stage surgery for the purpose of sanitation and reconstruction, but the patient should be informed about the unfavorable prognosis for the restoration of hearing. A score greater than 40 is assessed as an unfavorable prognosis, with an indication for separate-stage surgery, indicating a socially significant hearing loss in the postoperative period in patients with chronic otitis media.

Conclusion. A personalized approach to predicting the results of surgical treatment forms groups of patients with chronic suppurative otitis media and helps in choosing surgical tactics in terms of the type, volume and timing of one-stage or separate-stage reconstructive surgery and the need for reoperation for a period of one year.

Keywords: chronic otitis media, surgery prognosis, tympanoplasty, middle ear risk index, risk factors

For citation: Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Sinitkii A.I., Mokina M.V. Personalized prediction of the results of reconstructive surgery for chronic otitis media. *Meditinskiy Sovet.* 2022;(6):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-146-155>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический средний отит (ХСО) является заболеванием с периодически развивающимися рецидивами и отличается стойкостью и необратимостью воспаления, несмотря на лечение¹ [1–6]. Медико-социальная и экономическая значимость ХСО – длительные периоды потери трудоспособности, прогрессирующая тугоухость и потенциальная опасность, которую создает гнойный процесс височной кости для жизни больного, требующий неотложного хирургического лечения [7–9]. Сочетание ХСО с заболеваниями верхних дыхательных путей, приводя к большему увеличению социально-экономических показателей, определяет необходимость более ранней хирургической реабилитации пациентов с учетом патологических анатомо-топографических поствоспалительных изменений лор-органов, выбора оптимального объема хирургического вмешательства для достижения морфофункционального результата и выздоровления пациента [10–13]. Наиболее эффективен метод хирургического лечения по закрытому типу под микроэндоскопическим контролем с использованием компьютер-ассоциированной навигационной системы мониторинга лицевого нерва с применением селективной лазерной коррекции, проведенный в наиболее ранние сроки заболевания [14–18]. В современных условиях санирующая хирургия при ХСО только этап перед реконструкцией структур среднего уха [19–23]. Одномоментная или раздельно-этапная тимпаноластика является распространенным элементом хирургии с целью восстановления архитектоники структур полостей среднего уха [24–27].

В литературе подчеркивается, что реконструктивные элементы хирургии среднего уха не имеют стандартной хирургической техники вследствие индивидуальных вариантов анатомии и характера патологических изменений [28–31]. Л.Т. Левин в монографии 1936 г. «Хирургические болезни уха» уделял внимание прогнозу и исходу «хирургических форм хронического отита» [32]. Анализ литературы показал, что отохирурги всегда интересовали вопросы прогноза и повышения эффективности результатов не только от блестяще выполненной реконструктивно-санирующей операции среднего уха при ХСО, но и от коррекции консервативной терапии [32–37]. За последнее десятилетие предложены многочисленные варианты прогнозирования результатов хирургического лечения хронического воспаления слизистой оболочки среднего уха, апробировались новые методы хирургической тактики ХСО, совершенствовались как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения. Однако, по данным различных авторов, сохраняются рецидивы отореи, наблюдается отторжение реконструктивных элементов и прогрессирование тугоухости [38–46]. Во многих клинических исследованиях оцениваются факторы, влияющие на эффективность тимпаноластики [47–50]. Однако отсутствие стандартизации при прогнозировании результатов тимпаноластики препятствует сравнению результатов по учреждениям [51–55]. Все вышесказанное входит в рабочие программы и преподается врачам, студентам и ординаторам на практических занятиях, курсах повышения квалификации и дополнительного профессионального образования [56]. Кроме того, описаны методики числовой системы баллов по параметрам результата оссикулопластики (ООПС); по индексу риска среднего уха (MERI) пациенты разделяются на группы низкого, среднего и высокого риска, включающие прогностические факторы: наличие

¹ World Health Organization. Chronic suppurative otitis media: Burden of Illness and management options. Child and adolescent health and development: Prevention of blindness and deafness. Geneva, Switzerland; 2004. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42941/1/9241591587.pdf>; World Health Organization. CSOM: Diseases; 2014. Available at: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/otitis/en/#.

перфорации, холестеатомы, состояние слуховых косточек, грануляции, выпот в среднем ухе, предыдущую операцию и статус курильщика [57–64].

Таким образом, для получения стойкого анатомо-функционального результата отохирург должен решить проблему устранения хронического воспаления и его последствий, изучить прогностические факторы, руководствуясь клиническими данными анамнеза и сроков ХСО, отоэндомикроскопической визуализацией структур среднего уха, аудиологическими, бактериологическими и рентгеномографическими данными пациента, определить сроки, виды и объем хирургического лечения. Анализ предоперационных и интраоперационных характеристик, послеоперационных результатов и прогностических предикторов, влияющих на успех хирургии различных форм ХСО, может быть перспективен для стандартизации оценки рисков и последующей рациональной хирургической тактики.

Цель исследования – разработать методологию персонализированного прогноза исходов реконструктивно-санирующей хирургии у пациентов с ХСО и обосновать выбор оптимальной хирургической тактики на основе клинико-функциональных параметров.

Статистическая гипотеза – отсутствуют межгрупповые различия клинико-функциональных параметров у пациентов с ХСО для выбора оптимальной хирургической тактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование 263 пациентов с ХСО, оперированных в клинических стационарах ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в 2018–2020 гг. Средний возраст больных на момент операции составил 40,5 95%-доверительный интервал для среднего [36,82; 43,99], соотношение по гендерному признаку: мужчин и женщин 1:1,2, из них 87,9% трудоспособного возраста. В исследование включены пациенты, давшие добровольное информированное письменное согласие участвовать в исследовании и лечении в соответствии с приказами РФ². Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №1 от 11.11.2018 г.). Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации (Сеул, 2008 г.).

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем³, диагностировались следующие клинические формы ХСО: хронический туботимпанальный гнойный средний отит [Н 66.1], хронический эптитимпано-антральный гнойный средний отит [Н 66.2], другие хронические гнойные средние отиты [Н 66.3], перфорация барабанной перепонки [Н 72], тимпаносклероз [Н 74.0]. Критерии включения: наличие ХСО на основании жалоб

(оторея, снижение слуха и др.), анамнеза (сроки последнего обострения, нахождение на диспансерном учете у оториноларинголога с детства), лор-осмотра (наличие стойкой перфорации барабанной перепонки более одного месяца, постоянная или периодическая возобновляющаяся оторея), дополнительных методов исследования (отомикроскопия, тональная аудиометрия, рентгеномография, бактериологическое исследование). Критерии исключения: заболевания и состояния, прием гормональных и цитостатических препаратов, которые могут изменить существующую клинико-морфологическую картину ХСО, что и является основанием невключения данных категорий больных в исследование. Анкетирование проводилось по авторской методике (патенты на изобретения) [65, 66]. Особенность предлагаемого способа прогнозирования результатов оперативного лечения у пациентов с ХСО состоит в применении комплексного персонализированного подхода оценки клинико-функциональных данных с учетом дополнительных методов исследования согласно действующим нормам [8]. Предлагаемый балльный способ прогноза степени потери слуха применяется в предоперационном периоде. Оценивают следующие клинико-функциональные параметры:

- на основании данных анамнеза – длительность воспалительного процесса и возраст от момента впервые установленного диагноза ХСО; вид и объем ранее проведенной реконструктивно-санирующей операции;
- на основании данных клинического исследования – степень проходимости слуховой трубы, оцениваемая субъективно и объективно; симптомы вестибулярной дисфункции;
- на основании данных отомикро(видеоэндо)скопии – локализация и размер перфорации; подвижность барабанной перепонки; степень мукозита, выраженность грануляционной ткани и проявления деструкции слуховых косточек и костных структур сосцевидного отростка;
- на основании данных аудиометрического исследования в специализированном сурдологическом центре – пороги воздушной проводимости и костно-воздушного интервала в зоне речевых частот; вид тугоухости при тональной и компьютерной аудиометрии;
- на основании данных бактериологического исследования – количество ушного отделяемого при оторее и степень обсемененности слизистой оболочки; вид возбудителя по результатам микроскопического бактериологического и микологического исследования;
- на основании данных лучевых методов диагностики – рентгеномография пирамиды височной кости по стандартным общепринятым методикам.

Для оценки используется балльная система: 1 балл – назначают при отсутствии или незначительном проявлении критерия, 2 балла – при умеренно выраженном проявлении критерия, 3 балла – при значительно выраженном проявлении критерия. Реконструктивные операции выполнялись в соответствии с классификацией Х Вульштейна с учетом обнаруженных патологических изменений структур среднего уха [33]. По показаниям

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 года №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/>; приказ Росздравнадзора от 17.10.2006 г. №2325-Пр/06 «Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных средств». Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/opendata/7710537160-organizations>.

³ МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра (mkb-10.com). Режим доступа: <https://mkb-10.com>.

санирующий этап операции представлен вариантами аттикоантромастоидотомии, включающей санацию полостей среднего уха с элементами облитерации неополостей и реконструкцией структур среднего уха⁴.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 8.0, Windows. При расчете необходимого объема исследования использовалась формула:

$$n = 15,4 p_1(100 - p_1) / W_2,$$

где p_1 – полученное значение ожидаемой частоты явления в группе; $(100 - p_1)$ – частота обратного события; W_2 – ширина доверительного интервала (10%) при мощности исследования 95%.

Для проверки гипотезы об отсутствии различий результатов рассчитывали средние арифметические значения для независимых выборок – стандартное отклонение и количество выборок для признаков, имеющих непрерывное

распределение. Для статистического анализа качественных признаков использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 Фишера и Мак – Немара. Проверка статистических гипотез выполнялась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сумме баллов ≤ 20 прогноз исхода операции оценивался как благоприятный для сохранения или улучшения слуховой функции при реконструктивно-санирующей отохирургии. Сумма баллов в интервале от 21–40 позволяет проведение одномоментной хирургии с целью санации и реконструкции, но пациент должен быть информирован о неблагоприятном прогнозе для восстановления слуха и необходимости ревизии полости среднего уха на сроках до одного года. Сумма баллов > 40 оценивается как неблагоприятный прогноз для реконструкции, свидетельствующий о социально значимой потере слуха в послеоперационном периоде хирургии у пациентов с ХСО и обязательном этапе санации полостей среднего уха с возможностью реконструкции следующим этапом (табл. 1).

⁴ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.03.2007 г. №212 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным тубоотитом гнойным средним отитом и хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом (при оказании специализированной помощи)». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902275023>.

- **Таблица 1.** Сводная таблица на основе клинко-функциональных параметров для прогнозирования результатов оперативного лечения у пациентов с хроническим средним отитом
- **Table 1.** Summary table of clinical and functional parameters for predicting the results of surgical treatment in patients with chronic otitis media

№	Критерий, $p < 0,05$	1 балл	2 балла	3 балла
Данные анамнеза заболевания				
1	Длительность воспалительного процесса от момента впервые установленного диагноза хронического среднего отита, $p = 0,328$	до одного месяца $n = 5$	от одного месяца до одного года $n = 12$	более одного года $n = 246$
2	Возраст, в котором установлен диагноз хронического среднего отита, $p = 0,306$	старше 12 лет $n = 5$	от 6 до 12 лет $n = 74$	до 6 лет $n = 184$
3	Вид и объем ранее проведенной реконструктивно-санирующей хирургии среднего уха, $p = 0,014^*$	отсутствует $n = 0$	реконструктивная отохирургия I–III типа $n = 18$	санирующая отохирургия с элементами реконструкции всех типов $n = 123$
Данные клинического исследования и отомикро(эндовидео)скопии				
4	Степень проходимости слуховой трубы, оцениваемая субъективно при отсутствии заболеваний носа, носоглотки и околоносовых пазух, $p = 0,08$	I степень – слуховая труба проходима при пустом глотке, зевании, глотании $n = 58$	II степень – слуховая труба проходима при опыте Тойнби $n = 101$	III, IV степень – слуховая труба проходима при опыте Вальсальве, продувании баллоном по Политцеру или катетеризации слуховой трубы $n = 102$
5	Степень проходимости слуховой трубы при тимпанометрии при опыте Тойнби, $p = 0,002^*$	I степень (-50 мм вод. ст.) $n = 35$	II степень (-100 мм вод. ст.) $n = 58$	III, IV степень (-150 мм вод. ст. и менее) $n = 170$
6	Степень подвижности барабанной перепонки относительно проекции annulus tympanicus, $p = 0,0001^*$	подвижна при продувании $n = 93$	частично подвижна при продувании (рубцовая деформация) $n = 60$	отсутствует, неподвижна при продувании (ретракционные карманы, петрификаты или атрофия фиброзного слоя барабанной перепонки) $n = 110$
7	Локализация и размер перфорации, $p = 0,0033^*$	центральная или ободковая в нижних квадрантах барабанной перепонки до 5 мм $n = 5$	краевая в верхних квадрантах барабанной перепонки до 5 мм $n = 131$	любой локализации более 5 мм $n = 127$

● **Таблица 1 (продолжение).** Сводная таблица на основе клинико-функциональных параметров для прогнозирования результатов оперативного лечения у пациентов с хроническим средним отитом

● **Table 1 (continuation).** Summary table of clinical and functional parameters for predicting the results of surgical treatment in patients with chronic otitis media

№	Критерий, $p < 0,05$	1 балл	2 балла	3 балла
8	Степень проявления деструкции слуховых косточек и костных структур полостей среднего уха, $p = 0,31$	полностью сохранены и пневматизированы	частично сохранены (в т. ч. холестеатома аттика), частично склероз	частично сохранены с кариезом (в т. ч. холестеатома любой локализации, фистула основания стремени, фистула латерального полукружного канала, деструкция канала лицевого нерва), склероз
		n = 14	n = 142	n = 107
9	Степень утолщения слизистой оболочки барабанной полости как проявление выраженности вялотекущего катарального воспаления (мукозит), $p = 0,0004^*$	отсутствует или I степень мукозита	II степень мукозита	III степень мукозита
		n = 13	n = 33	n = 77
10	Степень выраженности грануляционной ткани в барабанной полости, $p = 0,07$	отсутствует	частичная	тотальная
		n = 0	n = 13	n = 93
11	Проявление симптомов вестибулярной дисфункции	отсутствуют	симптомы ограниченного серозного лабиринтита (системное головокружение, сопровождается умеренной вегетативной реакцией, спонтанный нистагм, неустойчивость в позе Ромберга, шаткость походки проявляются только при проведении функциональных проб по общепринятой методике)	симптомы диффузного серозного или гнойного лабиринтита (системное головокружение, сопровождается выраженной вегетативной реакцией, спонтанный нистагм, неустойчивость в позе Ромберга, шаткость походки проявляются постоянно)
		n = 0	n = 0	n = 18
Данные аудиометрического исследования в зоне речевых частот (500; 1000; 2000; 4000 Гц) при тональной аудиометрии				
12	Оценка порогов по воздушной проводимости, $p = 0,011^*$	слуховая функция сохранена (до 25 дБ)	I степень тугоухости (26–40 дБ)	II степень тугоухости и более (41–90 дБ)
		n = 35 (13%)	n = 50 (19%)	n = 178 (68%)
13	Оценка костно-воздушного интервала, $p = 0,011^*$	до 10 дБ	15-25 дБ	30 дБ и более
		n = 35	n = 50	n = 178
14	Вид тугоухости, $p = 0,011^*$	отсутствует тугоухость	кондуктивная тугоухость	смешанная тугоухость
		n = 35	n = 50	n = 178
Данные микробиологического исследования (применяются общепринятые методики забора и бактериоскопического и микологического исследования – микроскопия нативного и окрашенного препарата по Граму при увеличении 100 и 400)				
15	Количество оторей в наружном слуховом проходе при отомикро(эндовидео)скопии и степень бактериальной обсемененности слизистой оболочки по результатам микробиологического исследования ушного отделяемого из барабанной полости и антрума по числу колониеобразующих единиц в 1 мл, $p = 0,12$	отсутствует или скудный экссудат при $< 10^5$ КОЕ/мл	умеренный экссудат при 10^5 КОЕ/мл	обильный экссудат при $\geq 10^5$ КОЕ/мл
		n = 131	n = 38	n = 93
16	Вид возбудителя по результатам микроскопического исследования ушного отделяемого из барабанной полости и антрума, $p = 0,031^*$	отсутствует или сапрофитная микрофлора, совпадающая с микрофлорой из носа, носоглотки пациента (например, <i>Staphylococcus epidermidis</i>)	аэробная инфекция (например, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>) или сапрофитные анаэробы (например, <i>Bacteroides</i>)	анаэробная инфекция (например, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) или микробно-микробные ассоциации или полифлора
		n = 88	n = 97	n = 78
17	Вид возбудителя по результатам микологического исследования ушного отделяемого из барабанной полости и антрума	отсутствуют микромицеты	мономикро-мицеты	микробно-грибковые ассоциации
		n = 0	n = 0	n = 23

● **Таблица 1 (окончание).** Сводная таблица на основе клинко-функциональных параметров для прогнозирования результатов оперативного лечения у пациентов с хроническим средним отитом

● **Table 1 (ending).** Summary table of clinical and functional parameters for predicting the results of surgical treatment in patients with chronic otitis media

№	Критерий, $p < 0,05$	1 балл	2 балла	3 балла
Данные МСКТ, КЛКТ				
18	Результат лучевых методов исследования пирамиды височной кости, $p = 0,011^*$	определяется нормальное анатомическое соотношение структур среднего уха в соответствии возрастными особенностями и пневматическая структура сосцевидного отростка	определяется нормальное анатомическое соотношение структур среднего уха в соответствии возрастными особенностями, снижена прозрачность структур сосцевидного отростка за счет склероза кости, точки деструкции костных структур	определяется патологическое (аномальное) анатомическое соотношение структур среднего уха в соответствии с возрастными особенностями, снижена прозрачность структур сосцевидного отростка за счет склероза кости, очаги деструкции костных структур
		n = 14	n = 142	n = 107
19	Сумма баллов	до 20	21–40	более 41
		n = 14	n = 142	n = 107

* Достоверность различий между группами по критерию Фишера.

● **Таблица 2.** Сводная таблица данных соответствия прогнозирования результата оперативного лечения у пациентов с хроническим средним отитом

● **Table 2.** Summary table of data of the correspondence of the prognosis with the results of surgical treatment in patients with chronic otitis media

№	Группа пациентов, n = 263 (100%)	1-я группа	2-я группа	3-я группа
		n = 14 (5,33%)	n = 142 (53,99%)	n = 107 (40,68%)
1	Цель операции	Профилактика: пластика перфорации барабанной перепонки и создание закрытой полости среднего уха	Санация: удаление очага воспаления и/или патологически измененных тканей и создание закрытой полости среднего уха	Ургентная санация: удаление очага воспаления и/или последствий воспаления
2	Объем и вид планируемой операции	Реконструктивная отохирургия I–III типа	Санитарный этап реконструктивной отохирургии IV–V типа	Санитарная отохирургия с элементами реконструкции всех типов
3	Сроки операции	Одномоментная	Одномоментная	Раздельно-этапная
4	Прогноз состояния слуховой функции	Благоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный
5	Прогноз степени выраженности потери слуха и прогноз развития тугоухости	Сохранение порогов слуха во всем частотном диапазоне	Сохранение порогов слуха в зоне речевых частот или ухудшение слуховой функции в зоне низких частот по воздушной проводимости	Ухудшение слуховой функции в зоне речевых и высоких частот, социально значимая потеря по порогам слуха
6	Прогноз эффективности операции	Благоприятный (до 20 баллов)	Ревизия на сроке до одного года (21–40 баллов)	Второй этап операции (более 41 балла)
7	Исключены из исследования	-	n = 11 (4,18%)	n = 12 (4,56%)

* Критерии исключения пациентов из исследования: изменение клинко-демографической характеристики обследованных пациентов на момент участия в исследовании и/или письменный отказ от дальнейшего исследования. Распределение пациентов с ХСО по результатам оперативного лечения на сроке один год (табл. 3).

Полученные баллы суммируют и на основании полученной суммы делают вывод о благоприятном или неблагоприятном прогнозе. В зависимости от результата анкетирования по сумме баллов пациенты разделены на три группы. В 1-ю группу, n = 14 (5,33%), вошли пациенты с благоприятным прогнозом, во 2-ю, n = 142 (53,99%), и 3-ю, n = 107 (40,68%), – с неблагоприятным прогнозом, но разными сроками хирургии среднего уха. По основным характеристикам группы сопоставимы, $p = 0,033$.

Полученная сумма баллов определила цель, объем, вид и сроки планируемой операции, а также прогноз возможности восстановления и улучшения слуховой функции или степени выраженности потери слуха и развития тугоухости в группах пациентов (табл. 2).

Критерии исключения пациентов из исследования: изменение клинко-демографической характеристики обследованных пациентов на момент участия в исследовании и/или письменный отказ от дальнейшего исследо-

● **Таблица 3.** Распределение пациентов с хроническим средним отитом по результатам оперативного лечения на сроке один год
 ● **Table 3.** Distribution of patients with chronic otitis media according to the results of surgical treatment for a period of one year

Объем и вид планируемой операции	Соответствие прогноза эффективности операции на сроке один год			p < 0,05
	всего	показатель соответствия прогнозу	показатель несоответствия прогнозу	
Одномоментная реконструктивная отохирургия	14 (5,33%)	13 (4,95%)	1 (0,38%)	p = 0,011*
Одномоментный saniрующий этап реконструктивной отохирургии	142 (53,99%)	113 (42,96%)	29 (11,03%)	p = 0,003*
Раздельно-этапная saniрующая отохирургия с элементами реконструкции всех типов	107 (40,68%)	95 (36,12%)	12 (4,56%)	p = 0,004*
Всего	263 (100%)	221 (84,03%)	42 (15,97%)	

*Достоверность различий между группами по критерию Фишера.

вания. Распределение пациентов с ХСО по результатам оперативного лечения на сроке один год (табл. 3).

Гипотеза об отсутствии межгрупповых различий отвергнута при минимальном достаточном количестве эпизодов выборки, рассчитанной по формуле $n = 206$ (при набранных $n = 263$).

Следовательно, выборка являлась достаточной при нормальном распределении и точности доверительного интервала 95% (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

При принятии решения о хирургическом лечении ХСО хирург руководствуется тремя приоритетами:

- 1) ликвидировать хронический очаг гнойно-деструктивного воспаления и его последствий;
- 2) профилактика рецидива обострения и риска развития отогенных гнойно-деструктивных осложнений;
- 3) сохранение или восстановление слуха.

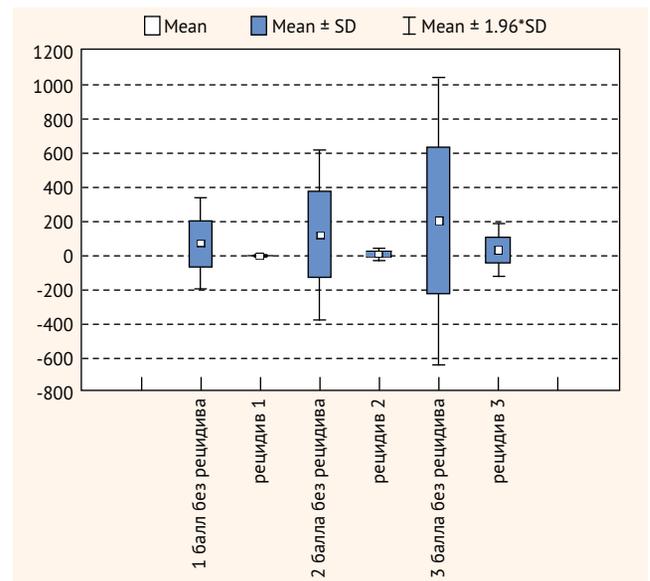
У пациента с ХСО при принятии решения о хирургическом лечении в приоритете улучшение слуха. Следовательно, возникает диссонанс, когда врач-оториноларинголог при установлении диагноза «ХСО» настаивает на операции, а пациент отказывается при сохранной слуховой функции и боязни риска хирургического вмешательства, т. к. не в полной мере осознает суть и последствия заболевания. Следовательно, с кандидатами на оперативное лечение требуется провести компетентную беседу о прогнозе объема и вида планируемой реконструкции структур среднего уха с целью восстановления или сохранения слуховой функции в ранние сроки от начала заболевания согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению ХСО [8]. Предлагаемый способ прогнозирования осуществляют перед планируемой операцией у пациентов с ХСО как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях. Способ прогнозирования прост в исполнении, не требует финансовых затрат. Сумма баллов, набранная при оценке клинико-функциональных параметров, определяет возможность заранее оценить результат хирургического вмешательства и предопределить состояние слуховой функции у пациентов с ХСО. Указанный способ позволяет на достаточно обоснованном и доказательном уровне провести предварительную беседу с пациентом о предпола-

емом виде, объеме и сроках операции, одномоментно или раздельно-этапно, прогнозе хирургического лечения по степени развития тугоухости или улучшения слуховой функции, а значит, своевременно назначить корректирующую терапию у пациентов с ХСО (подготовка перед операцией, а также ведение в послеоперационном периоде).

ВЫВОДЫ

Персонализированный прогноз результата санации и реконструкции структур среднего уха у пациентов с ХСО позволяет обосновать выбор оптимальной хирургической тактики на основе комплексной оценки клинико-функциональных параметров. В результате благоприятного прогноза по сумме баллов до 20 пациентам назначали одноэтапную реконструктивную операцию при условии раннего вмеша-

- **Рисунок.** Достаточность объема выборки в группах пациентов с хроническим средним отитом по результатам хирургического лечения на сроке один год при нормальном распределении и точности доверительного интервала 95%
- **Figure.** Sample size sufficiency in the groups of patients with chronic otitis media based on the one-year outcomes of surgical treatment with a normal distribution and 95% accuracy of confidence interval



тельства с сохранением слуховой функции во всем частотном диапазоне. При сумме баллов в интервале от 21–40 прогноз оценивался как возможность проведения одномоментной хирургии с целью санации и реконструкции, но пациент должен быть информирован о неблагоприятном исходе для восстановления слуха и необходимости проведения ревизии на сроке до одного года. При сумме более 41 балла – неблагоприятный прогноз, когда необходимо заушный подход на этапе санирующей хирургии даже при минимальных проявлениях в клинике и данных МСКТ. Кроме того, это свидетельствует о социально значимой потере слуха в зоне речевых частот в послеоперационном периоде

у пациентов с ХСО и указывает на то, что реконструкцию структур среднего уха необходимо провести вторым этапом с использованием имплантационных технологий. Таким образом, метод персонализированного подхода к прогнозированию результатов хирургического лечения формирует группы пациентов с ХСО и помогает в выборе хирургической тактики по виду, объему и срокам одномоментной или отдельно-этапной реконструктивно-санирующей хирургии и обосновывает реоперацию на сроке один год.

Поступила / Received 18.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022
Принята в печать / Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

1. Гаров Е.В. Хронический гнойный средний отит: терминология, диагностика и лечебная тактика. *РМЖ*. 2011;(6):390–393. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Hronicheskiy_gnoynnyy_sredniy_otit_terminologiya_diagnostika_i_lechebnaya_taktika.
Garov E.V. Chronic purulent otitis media: terminology, diagnosis and treatment tactics. *RMJ*. 2011;(6):390–393. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Hronicheskiy_gnoynnyy_sredniy_otit_terminologiya_diagnostika_i_lechebnaya_taktika.
2. Крюков А.И., Гаров Е.В. О классификации операций при хроническом гнойном среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2016;3(82):181–182. Режим доступа: <https://entru.org/2016-3.html>.
Kryukov A.I., Garov E.V. The classification of operations in chronic suppurative otitis media. *Russian Otorhinolaryngology*. 2016;3(82):181–182. (In Russ.) Available at: <https://entru.org/2016-3.html>.
3. Тарасов Д.И., Федорова О.К., Пятакина О.К. *Заболевания среднего уха*. М.: Медицина; 1988. 285 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01001440808>.
Tarasov D.I., Fedorova O.K., Pyataykina O.K. *Middle ear diseases*. Moscow: Meditsina; 1988. 285 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01001440808>.
4. Пятакина О.К., Крюков А.И., Гаров Е.В. О классификации хронического гнойного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2016;3(82):207–208. Режим доступа: <https://entru.org/2016-3.html>.
Pyataykina O.K., Kryukov A.I., Garov E.V. The classification of chronic suppurative otitis media. *Russian Otorhinolaryngology*. 2016;3(82):207–208. (In Russ.) Available at: <https://entru.org/2016-3.html>.
5. Дубинец И.Д. Классификационные критерии первичного диагноза хронического гнойного среднего отита. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(6):431–438. Режим доступа: <https://medjrf.com/0869-2106/article/view/65043>.
Dubinets I.D. Classification criteria for primary diagnosis of chronic suppurative otitis media. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020;26(6):431–438. (In Russ.) Available at: <https://medjrf.com/0869-2106/article/view/65043>.
6. Кормазов М.Ю., Крюков А.И., Дубинец И.Д., Тюхай М.В., Учаев Д.А., Маркелов А.В. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino2019840112>.
Korkmazov M.Yu., Kryukov A.I., Dubinets I.D., Tyukhai M.V., Uchaev D.A., Markelov A.V. Classification of structural changes in bone tissue in chronic purulent otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(1):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2019840112>.
7. Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1024 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
Palchun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
8. Байбакова Е.В., Гаров Е.В., Гарова Е.Е., Гузов А.В., Загорская Е.Е., Зеленкова В.Н. и др. *Хронический гнойный средний отит: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/698_1.
Baybakova Ye.V., Garov Ye.V., Garova Ye.E., Gurov A.V., Zagorskaya Ye.E., Zelenkova V.N. et al. *Chronic suppurative otitis media: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/698_1.
9. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Тюхай М.В. Роль структурных изменений костной ткани при выполнении различных видов реконструктивно-санирующих вмешательств при хроническом воспалении ЛОР-органов. В: Пальчун В.Т., Крюков А.И. (ред.). *Наука и практика в оториноларингологии: материалы XV Российского конгресса оториноларингологов*. Москва, 08–09 ноября 2016 г. М.: Нью Терра; 2016. 153 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636491>.
Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Tyukhay M.V. The role of structural changes in bone tissue in the performance of various types of reconstructive and sanitizing interventions in chronic inflammation of ENT organs. In: Palchun V.T., Kryukov A.I. (ed.). *Science and Practice in Otorhinolaryngology: proceedings from the 15th Congress of Otorhinolaryngology Russia*. Moscow, November 08–09, 2016. Moscow: New Terra; 2016. 153 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636491>.
10. Косьяков С.Я., Минавина Ю.В., Бубнова К.Н., Пчеленок Е.В., Маас А.И. *Атлас диссекции височной кости и хирургии среднего уха. Шаг за шагом*. М.: Профиль Принт; 2009. 160 с. Режим доступа: <https://www.medknight.by/index.php/spetsialnosti/otorinolaringologiya/atlas-disseksii-visochnoj-kosti-i-khirurgii-srednego-ukha-shag-za-shagom-monografiya-detail>.
Kosyakov S.Ya., Minavnina Yu.V., Bubnova K.N., Pchelenok E.V., Maas A.I. *Atlas of temporal bone dissection and middle ear surgery. Step by step*. Moscow: Profile Print; 2009. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://www.medknight.by/index.php/spetsialnosti/otorinolaringologiya/atlas-disseksii-visochnoj-kosti-i-khirurgii-srednego-ukha-shag-za-shagom-monografiya-detail>.
11. Minoda R., Miwa T. Non-microscopic Middle Ear Cholesteatoma Surgery: A Case Report of a Novel Head-Up Approach. *Otol Neurotol*. 2019;40(6):777–781. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002276>.
12. Manna S., Kaul V.F., Gray M.L. More Endoscopic versus microscopic middle ear surgery a meta-analysis of outcomes following tympanoplasty and stapes surgery. *Otol Neurotol*. 2019;40(8):983–993. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002353>.
13. Шишева А.К., Кормазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура*. 2011;(26):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects hospital help optimization for patient with pathology of nose and paranasal sinuses in the large industrial city conditions. *Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: obrazovanie, zdravooxranenie, fizicheskaja kul'tura*. 2011;(26):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
14. Семенов Ф.В. *Лазерная хирургия среднего уха*. Краснодар: Советская Кубань; 2005. 80 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01002677871>.
Semenov F.V. *Middle ear laser surgery*. Krasnodar: Sovetskaya Kuban'; 2005. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01002677871>.
15. Dixon P.R., James A.L. Evaluation of residual disease following transcanal totally endoscopic vs postauricular surgery among children with middle ear and attic cholesteatoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(5):408–413. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0001>.
16. Killen D.E., Tolisano A.M., Kou Y.F., Kutz J.W.Jr., Isaacson B. Recidivism After Endoscopic Treatment of Cholesteatoma. *Otol Neurotol*. 2019;40(10):1313–1321. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002395>.
17. Yiannakis C.P., Sproat R., Iyer A. Preliminary outcomes of endoscopic middle-ear surgery in 103 cases: a UK experience. *J Laryngol Otol*. 2018;132(6):493–496. <https://doi.org/10.1017/S0022215118000695>.

18. El-Hennawi D.E.M., Ahmed M.R., Abou-Halawa A.S., Al-Hamrany M.A. Endoscopic push-through technique compared to microscopic underlay myringoplasty in anterior tympanic membrane perforations. *J Laryngol Otol.* 2018;132(6):509–513. <https://doi.org/10.1017/S0022215118000889>.
19. Сидорина И.Г., Калюшина А.С., Горюва Е.В. Реконструктивная хирургия после открытых санитизирующих операций у больных хроническим гнойным средним отитом. *Российская оториноларингология.* 2016;3(82):211–212. Режим доступа: <https://entru.org/2016-3.html>.
- Sidorina I.G., Kaloshina A.S., Gorovaya E.V. Reconstructive surgery after open sanitizing operations in patients with chronic purulent otitis media. *Russian Otorhinolaryngology.* 2016;3(82):211–212. (In Russ.) Available at: <https://entru.org/2016-3.html>.
20. Altuna X., Navarro J.J., Goiburru M., Palicio I. Management of chronic otitis media by subtotal petrosectomy. *Acta Otorinolaringol Esp.* 2016;67(5):249–253. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2015.09.011>.
21. Crowson M.G., Ramprasad V.H., Chapurin N., Cunningham C.D. 3rd, Kaylie D.M. Cost analysis and outcomes of a second-look tympanoplasty-mastoidectomy strategy for cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2016;126(11):2574–2579. <https://doi.org/10.1002/lary.25941>.
22. Niemczyk K., Morawski K., Delgado R., Bruzgielewicz A., Lachowska M. Objective assessment of hearing during second stage of tympanoplasty-surgical technique and measurement methodology presented in ten patients. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(1):347–352. <https://doi.org/10.1111/coa.12948>.
23. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И., Сычугов Г.В., Тухай М.В. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
- Dubinet I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitsky A.I., Sychugov G.V., Tyukhay M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to light and electron microscopy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
24. Дубинец И.Д., Куренков Е.Л., Кофанов Р.В. Влияние характера морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха на течение репаративных процессов в неотимпанальной мембране при реконструктивно-санитизирующей операции у больных с хроническим средним отитом. *Вестник оториноларингологии.* 2007;5(5):11–14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2007/5>.
- Dubinet I.D., Kurenkov E.L., Kofanov R.V. Influence of the nature of morphological changes in the mucous membrane of the middle ear on the course of reparative processes in the nontympanic membrane during reconstructive sanitizing surgery in patients with chronic otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2007;5(5):11–14. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2007/5>.
25. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Смирнов А.А., Горбунов А.В. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим средним отитом по данным ЛОР-отделения города Челябинска. *Вестник оториноларингологии.* 2017;82(Прил. 5):64–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
- Dubinet I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Smirnov A.A., Gorbunov A.V. Comparative analysis of the nature and dynamics of the surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the otorhinolaryngological department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2017;82(5 Suppl.):64–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
26. Chen J., Qiao Y., Song Y., Liu Z., Wen L., Chen Y. et al. The effect of one-stage tympanoplasty for stapes fixation with tympanosclerosis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2020;34(7):599–602. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2020.07.005>.
27. Han Y., Chen J., Yue B., Chen Y., Zha D.J., Qiu J.H. A retrospective study of 54 cases with chronic otitis media prepared for staging tympanoplasty. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017;31(16):1251–1253. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.16.08>.
28. Iñiguez-Cuadra R., Alobid I., Borés-Domenech A., Menéndez-Colino L.M., Caballero-Borrego M., Bernal-Sprekelsen M. Type III tympanoplasty with titanium total ossicular replacement prosthesis: anatomic and functional results. *Otol Neurotol.* 2010;31(3):409–414. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181cc04b5>.
29. Bartel R., Cruellas F., Hamdan M., Benjumea F., Huguet G., Gonzalez-Compta X. et al. Endoscopic type 3 tympanoplasty: Functional outcomes in chronic otitis media. *Acta Otorinolaringol Esp (Engl Ed).* 2020;71(2):83–87. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.02.001>.
30. Elaprolu S., Alexander A., Ganesan S., Manu C.B. Effect of a boomerang-shaped Conchal cartilage graft for Type three Tympanoplasty on Hearing. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021;25(2):e289–e295. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712934>.
31. Brar S., Watters C., Winters R. *Tympanoplasty.* In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351422>.
32. Левин Л.Т. *Хирургические болезни уха.* М.: АН СССР; 1936. 357 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005141552.
- Levin L.T. *Surgical ear diseases.* Moscow Academy of Sciences of the USSR; 1936. 357 p. (In Russ.) Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005141552.
33. Вульштейн Х.Л. *Слухоулучшающие операции.* М.: Медицина; 1972. 423 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007311299>.
- Wullstein H.L. *Operationen zur Verbesserung des Gehores.* Stuttgart: Georg Thieme; 1968. 467 p. (In Germ.) Available at: <https://wellcomecollection.org/works/qhznhwrg>.
34. Nallapaneni L.S., Sudarsan S.S., Krishnamoorthy S. A prospective study on middle ear risk index (MERI) and outcome of tympanoplasty with a note on quality-of-life (QOL). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-01796-y>.
35. Дубинец И.Д. Новое направление в реконструктивной отохирургии. *Вестник оториноларингологии.* 2006;(Прил. 5):365–369. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36259419>.
- Dubinet I.D. A new direction in reconstructive otosurgery. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2006;(5 Suppl.):365–369. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36259419>.
36. Кормазов А.М., Кормазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал.* 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
- Korkmazov A., Korkmazov M. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Russian Journal of Immunology.* 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
37. Sevil E., Doblan A. Significance of the middle ear risk index in predicting tympanoplasty success in the elderly. *Eur Arch Otorinolaryngol.* 2021;278(10):3689–3695. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06430-9>.
38. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И., Учайев Д.А., Ангелович М.С. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(5):44–50. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
- Dubinet I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitsky A.I., Uchaev D.A., Angelovich M.S. Changes in the elemental composition of the temporal bone in patients with chronic suppurative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2020;85(5):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
39. Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А. Возможности топической антиоксидантной защиты оперированных полостей в практической оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии.* 2017;82(Прил. 5):14–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
- Korkmazov A.M., Dubinet I.D., Lengina M.A. Possibilities of topical antioxidant protection of operated cavities in practical otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2017;82(5 Suppl.):14–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
40. Cebeci S., Özbilen M.S., Bayramoğlu I., Kemalöglü Y.K., Uygur K.K., Bayazit Y.A., Karamert R. Impact of the demographic and aetiological factors and intraoperative findings on postoperative outcomes in chronic otitis media surgery. *Turk J Med Sci.* 2020;50(1):155–162. <https://doi.org/10.3906/sag-1907-125>.
41. Sevil E., Doblan A. Significance of the middle ear risk index in predicting tympanoplasty success in the elderly. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2021;278(10):3689–3695. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06430-9>.
42. Кормазов М.Ю. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии.* 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2>.
- Korkmazov M.Yu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2>.
43. Pinar E., Sadullahoglu K., Calli C., Oncel S. Evaluation of prognostic factors and middle ear risk index in tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(3):386–390. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.05.623>.
44. Vandenbroeck S., Kuhweide R., Lerut B. En Hamac tympanoplasty and canalplasty for optimal type 1 tympanoplasty outcomes. *J Laryngol Otol.* 2020;134(9):769–772. <https://doi.org/10.1017/S0022215120001383>.
45. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятия стендовой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина.* 2020;20(Прил. 1):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
- Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinet I.D., Smirnov A.A., Kornova N.V. Influence of non-drug therapy on the terms of rehabilitation and trap shooting after rhinosurgical interventions. *Human. Sport. Medicine.* 2020;20(1 Suppl.):136–144. Available at: <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
46. Wei X.M., Zhang X.J., Sun H.Y., Tian X. Canalplasty: surgical technique and analysis of the results. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2019;33(7):654–657. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.019>.

47. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Гаров Е.В., Пакина В.Р., Яновский В.В. Влияние микробной флоры на течение хронического гнойного среднего отита. *Медицинский совет*. 2014;(3):21–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3>.
Крюков А.И., Ivoilov A.Yu., Garov E.V., Pakina V.R., Yanovskiy V.V. Influence of microbial flora on the course of chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(3):21–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3>.
48. Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):297–304. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Solodovnik A.V. Local concentrations of secretory immunoglobulin A in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic suppurative otitis media against the background of the use of physical methods in complex therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
49. Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Кормазов М.Ю., Черных Е.И., Кухтик С.Ю. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226–231. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
Dubinets I.D., Sinitskiy A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative modification of proteins of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
50. Li H.L., Zhang Z.F., Wang W.Q. Different states of otitis media were retrospectively analyzed of myringoplasty. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(19):1473–1477. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.19.003>.
51. Hayati R., Hajarharyuna T.S. Middle ear risk index scores as a predictor for hearing threshold after tympanoplasty in patients with chronic suppurative otitis media. *J Clin Diagn Res*. 2018;12(4):MC01–MC03. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/30226.11359>.
52. Kent D.T., Kitsko D.J., Wine T., Chi D.H. Frequency-specific hearing outcomes in pediatric type 1 tympanoplasty. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(2):106–111. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.6082>.
53. Park H.W., Ahn J., Kang M.W., Cho Y.S. Postoperative change in wideband absorbance after tympanoplasty in chronic suppurative otitis media. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(2):215–219. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2019.08.010>.
54. Zhu X.-H., Zhang Y.-L., Xue R.-Y., Xie M.-Y., Tang Q., Yang H. Predictors of anatomical and functional outcomes following tympanoplasty: A retrospective study of 413 procedures. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2021;6(6):1421–1428. <https://doi.org/10.1002/lio2.689>.
55. Yücel L., Satar B., Serdar M.A. Meta-analysis of hearing outcomes of chronic otitis media surgery in the only hearing ear. *Auris Nasus Larynx*. 2021;S0385-8146(21)00279-0. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.12.003>.
56. Кормазов М.Ю., Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Корнова Н.В. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
Korkmazov M.Yu., Zyryanova K.S., Dubinets I.D., Kornova N.V. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(1):82–85. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
57. Jung D.J., Lee H.J., Hong J.S., Kim D.G., Mun J.Y., Bae J.W. et al. Prediction of hearing outcomes in chronic otitis media patients underwent tympanoplasty using ossiculoplasty outcome parameter staging or middle ear risk indices. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0252812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252812>.
58. Suzuki S., Yasunaga H., Matsui H., Fushimi K., Yamasoba T. Factors associated with prolonged duration of post-tympanoplasty local treatment in adult chronic otitis media patients: A retrospective observational study using a Japanese inpatient database. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43(4):377–381. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.09.006>.
59. Chung J.H., Lee S.H., Woo S.Y., Kim S.W., Cho Y.S. Prevalence and associated factors of chronic suppurative otitis media: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2012. *Laryngoscope*. 2016;126(10):2351–2357. <https://doi.org/10.1002/lary.25981>.
60. LeClair K.L., Bessen S.Y., Magro I.L., Kahng P.W., Saunders J.E. Preoperative Criteria Predict Operative Time Variability Within Tympanoplasty Procedures. *Otol Neurotol*. 2021;42(8):e1049-e1055. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003146>.
61. Torre Carlos D.L., Carolina V., Perla V. Middle ear risk index (MERI) as a prognostic factor for tympanoplasty success in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;144:110695. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110695>.
62. Horváth T., Horváth B., Liktor B. Jr., Zrubka Z., Liktor B. Risk stratification in endoscopic type 1 tympanoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(12):4757–4766. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06606-x>.
63. Ismi O., Gorur K., Gur H., Ozcan C., Yaysioglu Y. Double-Layered (Cartilage Island + Extra Perichondrium) Graft for Type 1 Tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(4):806–813. <https://doi.org/10.1177/0194599820931400>.
64. Jalali M.M., Motasaddi M., Kouhi A., Dabiri S., Soleimani R. Comparison of cartilage with temporalis fascia tympanoplasty: A meta-analysis of comparative studies. *Laryngoscope*. 2017;127(9):2139–2148. <https://doi.org/10.1002/lary.26451>.
65. Дубинец И.Д., Куренков Е.Л., Кочанов Р.В. Способ прогнозирования результата тимпаноластики. Патент RU 2342899 C1, 13.06.2007. Режим доступа: <http://allpatents.ru/patent/2342899.html>.
Dubinets I.D., Kurenkov E.L., Kofanov R.V. Method for predicting the result of tympanoplasty. Патент RU 2342899 C1, 13.06.2007. (In Russ.) Available at: <http://allpatents.ru/patent/2342899.html>.
66. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Скирпичников И.Н. Способ прогнозирования степени потери слуха в отохирургии при хроническом среднем отите. Патент RU 2521846 C1, 07.05.2013. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2521846>.
Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Skirpichnikov I.N. A method for predicting the degree of hearing loss in otosurgery for chronic otitis media. Патент RU 2521846 C1, 07.05.2013. (In Russ.) Available at: <https://www.freepatent.ru/patents/2521846>.

Информация об авторах:

Дубинец Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; 89124728166@mail.ru

Кормазов Мусос Юсуфович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov09@gmail.com

Кормазов Арсен Мусосович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov09@gmail.com

Синицкий Антон Иванович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Sinitskiyai@yandex.ru

Мокина Мария Владимировна, врач-оториноларинголог, городская клиническая больница №6; 454017, Россия, Челябинск, ул. Румянцева, д. 28а; <https://orcid.org/0000-0002-1961-6644>; masha0587@rambler.ru

Information about the authors:

Irina D. Dubinets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; 89124728166@mail.ru

Musos Yu. Korkmazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov09@gmail.com

Arsen M. Korkmazov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov09@gmail.com

Anton I. Sinitskiy, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of Biological Chemistry (Biochemistry) named after R.I. Lifshitsa, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Sinitskiyai@yandex.ru

Mariya V. Mokina, Otorhinolaryngologist, City Clinical Hospital No. 6; 28a, Rumyantsev St., Chelyabinsk, 454017, Russia; masha0587@rambler.ru

Эффективность интраназального применения лиофилизата *Cyclamen europaeum* при лечении острого катарального риносинусита

Т.Ю. Владимирова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

И.О. Чернышенко, <https://orcid.org/0000-0002-2781-2733>, i.o.chernyshenko@samsmu.ru

А.В. Куренков, <https://orcid.org/0000-0002-8385-6407>, a.v.kurenkov@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Большой прирост заболеваемости катаральным риносинуситом обуславливает поиски новых методов лечения данных пациентов. В связи с этим интерес представляет возможность применения растительных препаратов для купирования симптомов данной патологии. В статье рассмотрены проблемы применения препаратов на основе *Cyclamen europaeum* (CE) при лечении острого катарального риносинусита.

Цель исследования – оценить эффективность экстракта CE в комплексном лечении острого катарального риносинусита.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение эффективности применения экстракта цикламена *europaeum* у амбулаторных пациентов с установленным диагнозом «острый катаральный риносинусит» (наличие 2 и более симптомов острого риносинусита, наличие рентгенологических признаков острого катарального риносинусита).

Результаты. Согласно результатам исследования, на 3-й день терапии головная боль была достоверно ниже у пациентов основной группы, получавших лечение препаратом на основе лиофилизата CE, по сравнению с контрольной группой. Динамика восстановления носового дыхания оказалась значительно быстрее у пациентов, получающих лечение препаратом на основе CE, по сравнению с контрольной группой. Наличие отделяемого из носа существенно снизилось на 14-й день после лечения у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля. Восстановление обоняния и вкуса у пациентов основной группы наблюдалось быстрее, чем у пациентов группы контроля.

Обсуждение. Проведенное исследование объективно подтвердило, что применение препаратов на основе CE положительно влияет на динамику течения острого катарального риносинусита, способствует скорейшему восстановлению эпителия слизистой оболочки полости носа, обонятельной функции, а также оказывает положительный эффект на восстановление вкусовой функции.

Выводы. На основании результатов данного исследования можно сделать вывод о целесообразности использования препаратов на основе CE в лечение острого катарального риносинусита.

Ключевые слова: *Cyclamen europaeum*, мукоцилиарный транспорт, затруднение носового дыхания, гипосмия, визуально-аналоговой шкала

Для цитирования: Владимирова Т.Ю., Чернышенко И.О., Куренков А.В. Эффективность интраназального применения лиофилизата *Cyclamen europaeum* при лечении острого катарального риносинусита. *Медицинский совет.* 2022;16(4):156–162. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-156-162>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of intranasal use of *Cyclamen europaeum* lyophilisate in the treatment of acute catarrhal rhinosinuitis

Tatyana Yu. Vladimirova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

Inna O. Chernyshenko, <https://orcid.org/0000-0002-2781-2733>, i.o.chernyshenko@samsmu.ru

Alexandr V. Kurenkov, <https://orcid.org/0000-0002-8385-6407>, alexvalkurenkov@gmail.com

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. A large increase in the incidence of catarrhal rhinosinuitis determines the search for new methods of treating these patients. In this regard, the use of herbal preparations for relieving the symptoms of this nosology is of increasing interest. The article discusses the problems of using drugs based on *Cyclamen europaeum* (CE) in the treatment of acute catarrhal rhinosinuitis.

Purpose of the study. Evaluation of the effectiveness of CE extract in the complex treatment of acute catarrhal rhinosinuitis.

Materials and methods. A randomized controlled study was carried out to study the efficacy of cyclamen europaeum extract in outpatients with an established diagnosis of acute catarrhal rhinosinuitis (the presence of 2 or more symptoms of acute rhinosinuitis, the presence of radiological signs of acute catarrhal rhinosinuitis).

Results. The results of the study showed that the intranasal use of drugs based on CE in acute catarrhal rhinosinusitis helps to reduce headache, reduces the abundance of nasal discharge, promotes the early restoration of nasal breathing, as well as smell and taste.

Discussion. The study objectively confirmed that the use of drugs based on CE has a positive effect on the dynamics of the course of acute catarrhal rhinosinusitis, promotes the early restoration of the epithelium of the nasal mucosa, olfactory function, and also has a positive effect on the restoration of gustatory function.

Conclusions. Based on the results of this study, it can be concluded that it is advisable to use drugs based on CE in the treatment of acute catarrhal rhinosinusitis.

Keywords: *Cyclamen europaeum*, mucociliary transport, difficulty in nasal breathing, hyposmia, visual analogue scale

For citation: Vladimirova T.Yu., Chernyshenko I.O., Kurenkov A.V. The effectiveness of intranasal use of *Cyclamen europaeum* lyophilisate in the treatment of acute catarrhal rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):156–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-156-162>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит является одним из самых часто возникающих заболеваний верхних дыхательных путей [1]. По данным EPOS-2020, частота заболеваемости острым риносинуситом у взрослых составляет до 5 раз в год и до 10 раз в год у детей школьного возраста [2–4]. В большинстве случаев острые риносинуситы имеют вирусную этиологию и лишь до 2% случаев осложняются присоединением бактериальной флоры [4–6]. ОРС обычно сопровождается следующими симптомами, которые могут присутствовать в различных комбинациях: затруднение носового дыхания (заложенность носа), непрозрачные окрашенные выделения из носа, головная боль (в проекции ОНП), снижение или потеря обоняния [7–10]. Патогенез развития нарушения обоняния при остром катаральном риносинусите, обусловленный вирусами, связан как с катаральными изменениями слизистой оболочки, так и с непосредственным воздействием на нервные окончания [11–14]. Кроме того, острый катаральный риносинусит опасен тем, что вирусные частицы способны поражать и другие сенсорные системы посредством воздействия на тройничный нерв [15–18].

Применение системных антибактериальных препаратов не показано при остром вирусном и поствирусном риносинусите – многочисленные исследования, представленные в EPOS-2020, не смогли доказать их эффективность [19, 20].

В связи с этим важно отметить роль фитопрепаратов с подтвержденной эффективностью и безопасностью, которые широко используются в комплексной терапии заболеваний, в т. ч. инфекционного генеза.

Клинические испытания у людей с острым риносинуситом показывают, что *Cyclamen europaeum* (CE) уменьшает симптомы [21], улучшает время транспортировки мукоцилия [22] и увеличивает скорость излечения [23]. Основными биологически активными соединениями цикламена являются тритерпеновые гликозиды или сапонины, характеризующиеся поверхностно-активными свойствами [24, 25]. Именно сапонины оказывают влияние на тройничный нерв, вызывая тем самым секреторные и некоторые другие рефлекторные реакции [26, 27]. Для сапонинов также описан механизм физиче-

ского действия, поскольку существуют поверхностно-активные соединения, действующие как моющие средства, снижающие поверхностное натяжение на клеточных мембранах [28–30].

Цель исследования – оценить эффективность экстракта CE в комплексном лечении острого катарального риносинусита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли пациенты, которые обратились за амбулаторной помощью в СКДЦ Клиник СамГМУ в период с 30 апреля 2021 г. по 1 июня 2021 г. Формы информированного согласия были получены от всех пациентов. Далее проведено рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение эффективности применения экстракта цикламена еуропаеум у амбулаторных пациентов с установленным диагнозом «острый катаральный риносинусит». Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, наличие двух и более симптомов острого катарального риносинусита, наличие рентгенологических признаков острого катарального риносинусита. Критерии исключения: пациенты с острым гнойным синуситом (по данным КТ ОНП/рентгенографии ОНП), пациенты с хроническими заболеваниями полости носа и ОНП, перенесшие хирургические операции полости носа или околоносовых пазух, травму головы, с лучевой или химиотерапией в анамнезе, орбитальными или внутричерепными осложнениями, использованием системных или местных антибиотиков или кортикостероидной терапии в течение предыдущего месяца, с тяжелыми интеркуррентными заболеваниями (иммунокомпетентные заболевания, тяжелые эндокринные, респираторные или метаболические заболевания и т. д.).

Участники этого исследования были случайным образом распределены по двум группам (простая рандомизация 1:1). В основную группу вошло 42 человека, исследование закончили 38 пациентов, по различным причинам 4 человека выбыли. В контрольной группе изначально было 40 человек. Таким образом, оценка результатов проведенного лечения нами выполнена у 78 пациентов с признаками острого катарального риносинусита, подтвержденного клинически и инструментально.

Пациенты основной группы получали монотерапию интраназальным СЕ. При использовании СЕ вводили в каждую ноздрю (2,6 мг один раз в 2 дня) в течение 14 дней. Пациенты контрольной группы проводили только элиминационную терапию препаратами на основе 0,9%-ного раствора натрия хлорида в форме назального спрея для орошения носовых ходов 3 раза в день в течение 14 дней. Эффективность проводимого лечения в группах оценивалась на 3, 7, 14-й день и определялась по динамике субъективных и объективных симптомов по сравнению с днем обращения в клинику.

Для оценки эффективности проводимой терапии пациентам выполнялся следующий комплекс обследований: эндоскопия носа (жесткий эндоскоп 4 мм, 0° и 30°). При эндоскопии контролировались следующие параметры: отек слизистой оболочки полости носа, наличие/отсутствие отделяемого в полости носа. Объективные симптомы оценивались по 10-балльной системе. Видеоэндоскопия полости носа проводилась до начала терапии, на 7-й и 14-й дни исследования.

В ходе исследования определялись назальный объемный поток – НОП (мл/с) и назальное сопротивление – НС (Па, мл/с) с помощью передней активной риноманометрии (Atmos-300, Германия) для каждого носового хода. Эти показатели использовались нами как метод оценки респираторной функции носа до начала терапии, на 7-й и 14-й день.

Оценка мукоцилиарного клиренса производилась с помощью сахаринового теста с оценкой результатов по шкале Б.В. Шеврыгина: норма – 15–20 мин, нарушения I степени – 21–30 мин, II степени – 31–60 мин, III степени – более 60 мин.

Оценивалась динамика жалоб пациентов на головную боль, затруднение носового дыхания, наличие отделяемого из носа при помощи 10-балльной визуально-аналоговой шкалы – ВАШ. При этом ответы пациентов характеризовались следующим образом: 0 баллов – нет симптома; 1–5 баллов – симптом выражен в незначительной степени; 6–9 баллов – симптом выражен, но не является главным; 10 баллов – данный симптом ведущий.

В процессе лечения нарушение обоняния оценивалось пациентами самостоятельно при помощи 10-балльной ВАШ. При этом ответы пациентов характеризовались следующим образом: 0 баллов – отсутствие обоняния; 1–5 баллов – обоняние нарушено в значительной степени; 6–9 баллов – обоняние нарушено в незначительной степени; 10 баллов – обоняние нормальное (не нарушено).

Объективная обонятельная оценка проводилась с помощью идентификационного компонента SST-12, который представляет собой подтвержденный психофизический обонятельный тест с использованием 12 пробирок с различными ароматами [31]. Окончательная оценка варьирует от 0 (правильно не определено) до 12 (все правильно определены). Нормативные значения устанавливают нормосмию как оценку в диапазоне от 10 до 12, гипосмию – от 8 до 10 и anosмию – от 0 до 8. В SST-12 запахи предлагаются в виде фломастеров, в которых пахучее вещество занимает место красящего.

Кроме того, проводилась оценка вкусовой функции. Вкус проверяли спреями основных качеств: сладкий (1 г сахарозы на 10 г очищенной воды), кислый (0,5 г лимонной кислоты на 10 г очищенной воды), соленый (0,75 г хлорида натрия на 10 г очищенной воды) и горький (0,005 г гидрохлорида хинина на 10 г очищенной воды) [10]. Эти надпороговые растворы распыляли на языки испытуемых. Оценка от 0 до 4 была дана в соответствии с правильно распознанными вкусами.

Исходные клинические и обонятельные оценки были выполнены на первичном приеме и повторены на 3, 7, 14-й день лечения.

Для статистического анализа фактического материала использовался пакет прикладных программ обработки данных Statistica 10.0 (Stat.Soft, Inc). Анализ включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Непрерывные переменные рассчитывались как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$); категориальные переменные рассчитывались как частота (n) и процент (%). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимался за 0,05 (уровень статистической значимости различий $p < 0,05$).

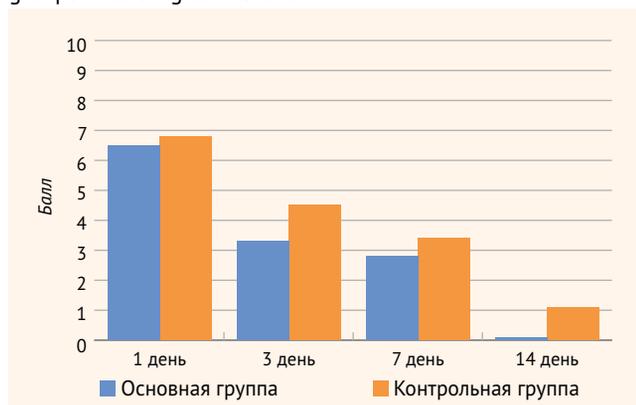
РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в группу исследования вошли 78 пациентов, из них 38 мужчин (48,7%) и 40 женщин (51,3%). Возраст пациентов варьировал от 18 до 65 лет, средний возраст составил 37,8 года (IQR 21–64). В группе контроля средний возраст составил $37,3 \pm 10,4$ года (18–58), $38,3 \pm 10,3$ года (18–64) в основной группе. Группы были сопоставимы по гендерному соотношению ($p = 0,625$) и возрасту ($p = 0,244$).

В процессе исследования нами проанализирована динамика симптомов, характерных для острого катарального риносинусита в контрольной и основной группах на разных этапах лечения. Эффективность терапии оценивалась пациентами на основании уменьшения выраженности таких симптомов, как головная боль, затруднение носового дыхания, отделяемое из полости носа, дизосмия и дисгевзия по 10-балльной ВАШ. При этом ответы пациентов характеризовались следующим образом: 0 баллов – нет симптома; 1–5 баллов – симптом выражен в незначительной степени; 6–9 баллов – симптом выражен, но не является главным; 10 баллов – данный симптом ведущий. Результаты исследования представлены на рис. 1–3. Согласно результатам исследования, на 3-й день терапии головная боль достоверно ниже у пациентов основной группы, получавших лечение препаратом на основе лиофилизата СЕ, и составила $3,2 \pm 1,2$ балла по сравнению с $4,5 \pm 1,5$ балла в контрольной группе ($p < 0,05$). Выраженность затруднения носового дыхания на 7-й день составила в основной группе $3,8 \pm 0,5$ балла по сравнению с $5,2 \pm 0,6$ балла в группе контроля ($p < 0,05$). Наличие отделяемого из носа существенно снизилось на 14-й день после лечения у пациентов основной группы, что по данным опросника

● **Рисунок 1.** Динамика головной боли в основной и контрольной группах по данным ВАШ

● **Figure 1.** Headache dynamics in the main and control groups according to VAS data



ВАШ составило $1,2 \pm 0,64$ балла по сравнению с $2,8 \pm 0,47$ балла в группе контроля ($p < 0,05$).

Оценка эффективности лечения дизосмии по данным ВАШ в динамике у пациентов основной и контрольной групп представлена в *табл. 1*. По данным ВАШ, пациенты получавшие лечение препаратом на основе СЕ, отмечают скорейшее восстановление обоняния уже на 7-й день терапии в отличие от пациентов контрольной группы.

При исследовании объективного состояния обонятельной функции с помощью идентификационного компонента SST-12 были получены следующие данные: средняя оценка SST-12 до лечения составляла 8 в обеих группах исследования. Достоверных различий между группами относительно исходных значений SST-12 выявлено не было ($p = 0,084$). На 3-й день лечения значение SST-12 составило 8,9 и 8,5 ($p = 0,04$, $p < 0,05$) в основной и контрольной группе соответственно. На 7-й день оно составило 10,2 в основной группе и 8,8 в контрольной группе ($p = 0,042$, $p < 0,05$). Через 14 дней после начала лечения SST-12 составило 11,1 в основной и 9,9 ($p = 0,032$, $p < 0,05$) в контрольной группе.

При исследовании объективного состояния вкусовой функции были получены следующие данные: средняя оценка вкусового теста до лечения составляла $2,8 \pm 0,7$ в основной группе и $2,7 \pm 0,8$ в контрольной группе. На 3-й день лечения значение вкусового теста составило 3,2 и 2,9 ($p = 0,04$, $p < 0,05$) в основной и контрольной группе

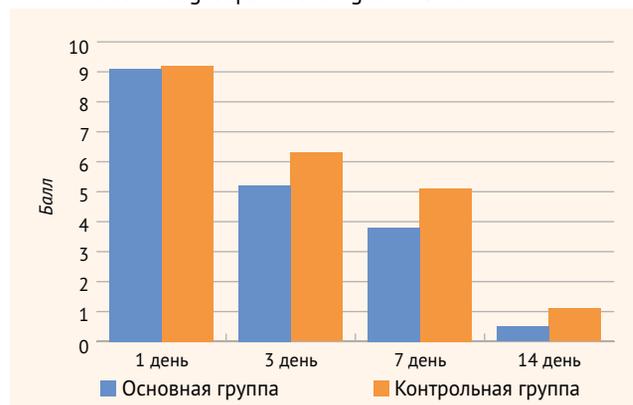
● **Таблица 1.** Эффективность лечения дизосмии по данным ВАШ у пациентов основной и контрольной групп

● **Table 1.** Efficiency of treatment of dysosmia according to VAS data in patients of the main and control groups

Показатель	Основная группа (средний балл)	Контрольная группа (средний балл)
Начальная оценка обоняния	$8,1 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,5$
Оценка обоняния через 3 дня	$8,9 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,7$
Оценка обоняния через 7 дней	$10,2 \pm 0,6$	$8,8 \pm 0,3$
Оценка обоняния через 14 дней	$11,1 \pm 0,7$	$9,9 \pm 0,1$

● **Рисунок 2.** Динамика затруднения носового дыхания в основной и контрольной группах по данным ВАШ

● **Figure 2.** Dynamics of difficulty in nasal breathing in the main and control groups according to VAS data



● **Рисунок 3.** Динамика отделяемого полости носа в основной и контрольной группах по данным ВАШ

● **Figure 3.** Dynamics of the detachable nasal cavity in the main and control groups according to VAS data



соответственно. На 7-й день оно составило 3,5 в основной группе и 3,3 в контрольной группе ($p = 0,033$, $p < 0,05$). Через 14 дней с момента начала лечения результаты вкусового теста составили 3,7 и 3,4 ($p = 0,04$, $p < 0,05$) в основной и контрольной группе соответственно. Результаты представлены в *табл. 2*.

Кроме вышеперечисленного, нами был произведен сравнительный анализ динамики восстановления вкуса и обоняния в основной и контрольной группах на 3, 5, 8-й дни исследования. Для сравнительной оценки восстанов-

● **Таблица 2.** Эффективность лечения дисгевзии по данным вкусового теста

● **Table 2.** The effectiveness of the treatment of dysgeusia according to the taste test

Показатель	Основная группа (средний балл)	Контрольная группа (средний балл)
Начальная оценка вкусового теста	$2,8 \pm 0,7$	$2,7 \pm 0,8$
Оценка вкуса через 3 дня	$3,2 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,2$
Оценка вкуса через 7 дней	$3,5 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,5$
Оценка вкуса через 14 дней	$3,7 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,1$

- **Таблица 3.** Сравнительный анализ динамики восстановления вкуса и обоняния в исследуемой и контрольной группах
- **Table 3.** Comparative analysis of the dynamics of restoration of taste and smell in the study and control groups

Показатель	Данные SST-12		Данные вкусового теста	
	Основная группа (средний балл)	Контрольная группа (средний балл)	Основная группа (средний балл)	Контрольная группа (средний балл)
Начальная оценка	8,1 ± 0,6	7,9 ± 0,5	2,8 ± 0,7	2,7 ± 0,8
Оценка на 3-й день	8,9 ± 0,6	8,5 ± 0,7	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,2
Оценка на 7-й день	10,2 ± 0,6	8,8 ± 0,3	3,5 ± 0,1	3,3 ± 0,5
Оценка на 14-й день	11,1 ± 0,7	9,9 ± 0,1	3,7 ± 0,2	3,4 ± 0,1

- **Таблица 4.** Динамика результатов видеоэндоскопии полости носа по данным ВАШ
- **Table 4.** Dynamics of the results of video endoscopy of the nasal cavity according to VAS data

Показатель	Основная группа (средний балл)		Контрольная группа (средний балл)	
	Отек слизистой полости носа	Наличие отделяемого в носовых ходах	Отек слизистой полости носа	Наличие отделяемого в носовых ходах
Первичное посещение	9,2 ± 0,65	8,7 ± 0,43	8,9 ± 0,65	8,3 ± 0,24
Оценка через 7 дней	5,4 ± 0,45	7,2 ± 0,45	7,9 ± 0,65	6,7 ± 0,7
Оценка через 14 дней	3,6 ± 0,3	2,8 ± 0,3	4,7 ± 0,52	3,6 ± 0,6

ления обоняния и вкуса использовались данные результата SST-12 и вкусового теста соответственно.

Результаты проведенного сравнительного анализа представлены в *табл. 3*.

Наличие отека слизистой оболочки полости носа и отделяемого в полости носа оценивалось врачами на основании 10-балльной ВАШ. При этом ответы врачей характеризовались следующим образом: 0 баллов – нет отека слизистой; 1–5 баллов – незначительный отек слизистой; 6–9 баллов – слизистая оболочка отечная; 10 баллов – слизистая оболочка отечная, выраженное сужение носовых ходов. Наличие отделяемого в полости носа также оценивалось врачами во данном ВАШ, где 0 баллов – нет отделяемого; 1–5 баллов – незначительное количество отделяемого; 6–9 баллов – умеренное коли-

чество отделяемого; 10 баллов – обильное отделяемое. Результаты исследования представлены в *табл. 4*. Регресс симптомов, согласно данным передней риноскопии и эндоскопии, в основной группе пациентов был также более выражен. На 7-й день в основной группе отек слизистой оболочки полости носа составил $5,4 \pm 0,45$ балла, при этом наличие отделяемого составило $7,2 \pm 0,45$ балла, в контрольной группе отек в полости носа и наличие отделяемого составило $7,9 \pm 0,65$ балла и $6,7 \pm 0,7$ балла ($p < 0,05$). На 14-й день в основной группе отек слизистой оболочки полости носа составил $3,6 \pm 0,3$ балла по сравнению с $4,7 \pm 0,52$ балла в группе контроля ($p < 0,05$), а наличие отделяемого – $3,6 \pm 0,3$ в основной группе и $3,6 \pm 0,6$ в контрольной группе.

Передняя активная риноманометрия проводилась у пациентов основной и контрольной групп при первом посещении, на 7-й и 14-й дни исследования. В ходе исследования на 7-й день с момента начала лечения $Fl R + L$ у пациентов основной группы составил $619 \pm 10,6$ см³/с и $605 \pm 11,7$ см³ у контрольной группы ($p < 0,05$), на 14-й день с момента начала лечения – $645 \pm 17,2$ см³/с в основной группе и $639 \pm 15,7$ см³/с в контрольной. Показатели $Rs L + R$ на 7-й день в основной группе составили $0,261 \pm 0,0162$ Па/(см³ × с) и $0,264 \pm 0,0165$ Па/(см³ × с) в контрольной группе. На 14-й день показатели в основной группе составили $0,258 \pm 0,0164$ Па/(см³ × с) и $0,257 \pm 0,0167$ Па/(см³ × с) в контрольной группе. Результаты исследования приведены в *табл. 5*.

Динамика мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа оценивалась на первом приеме, на 7-й и 14-й дни исследования. При первичной оценке достоверных различий между группами относительно исходных значений сахаринового теста выявлено не было ($p = 0,082$). На 7-й день лечения среднее значение мукоцилиарного клиренса у пациентов основной группы составило $23,5 \pm 0,42$ и $29,5 \pm 0,38$ у пациентов контрольной группы. На 14-й день лечения среднее значение у пациентов основной группы составило $19,2 \pm 0,42$ и $20,5 \pm 0,53$ у пациентов контрольной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам данного исследования четко прослеживается тенденция, подтверждающая эффективное воздействие интраназальных препаратов СЕ на такие симптомы воспалительно процесса слизистой оболочки полости носа, как головная боль, наличие отделяемого из носа и затруднение носового дыхания. Кроме того,

- **Таблица 5.** Динамика результатов ПАРМ у пациентов основной и контрольной групп
- **Table 5.** Dynamics of PARM results in patients of the main and control groups

Показатель	Основная группа (средний балл)		Контрольная группа (средний балл)	
	суммарный объемный поток	суммарное сопротивление	суммарный объемный поток	суммарное сопротивление
Первичное посещение	$619 \pm 10,6$ см ³ /с	$0,261 \pm 0,0162$ Па/(см ³ × с)	$605 \pm 11,7$ см ³	$0,264 \pm 0,0165$ Па/(см ³ × с)
Оценка через 7 дней	$619 \pm 10,6$ см ³ /с	$0,261 \pm 0,0162$ Па/(см ³ × с)	$605 \pm 11,7$ см ³	$0,264 \pm 0,0165$ Па/(см ³ × с)
Оценка через 14 дней	$645 \pm 17,2$ см ³ /с	$0,258 \pm 0,0164$ Па/(см ³ × с)	$639 \pm 15,7$ см ³ /с	$0,257 \pm 0,0167$ Па/(см ³ × с)

препараты СЕ показывают эффективность при купировании таких симптомов, как потеря обоняния и вкуса, которые все чаще сопровождают течение острых риносинуситов. Положительная тенденция просматривается и в результатах объективной оценки состояния слизистой оболочки полости носа. Назначение данных препаратов способствует скорейшему восстановлению эпителия слизистой оболочки полости носа, обонятельной функции, а также оказывает положительный эффект на восстановление вкусовой функции.

ВЫВОДЫ

На основании результатов данного исследования можно сделать вывод о целесообразности использования СЕ в терапии острых риносинуситов. Данные препараты в составе комплексной терапии позволяют повысить эффективность лечения пациентов с острыми катаральными риносинуситами и значительно сократить сроки

терапии. Экстракт СЕ при интраназальном применении оказывает не только положительное влияние на динамику восстановления слизистой оболочки полости носа, мукоцилиарного клиренса, а также способствует восстановлению обоняния и вкуса за счет рефлекторных механизмов. Более выражен эффект восстановления слизистой оболочки полости носа у пациентов, получавших СЕ (по данным ВАШ). При сравнительном анализе динамики восстановления вкуса и обоняния в основной и контрольной группах нами было выявлено, что применение препаратов на основе СЕ способствует скорейшему восстановлению обонятельной функции по сравнению с дисгевзией. Кроме того, наблюдается уменьшение отека слизистой оболочки носа, количества отделяемого из полости носа и дисгевзии у пациентов с острыми риносинуситами на фоне приема интраназальных СЕ.

Поступила / Received 28.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.12.2021
Принята в печать / Accepted 25.02.2022



Список литературы / References

1. Асманов А.И., Пивнева Н.Д. Острые синуситы: современные подходы к диагностике и лечению. *Практика педиатра*. 2016;(4):28–37. Режим доступа: https://medi.ru/pp/arhiv/2016/sentyabr_2016/4244/. Asmanov A.I., Pivneva N.D. Acute sinusitis: modern approaches to diagnosis and treatment. *Paediatrician Practice*. 2016;(4):28–37. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/2016/sentyabr_2016/4244/.
2. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
3. Hoffmans R., Wagemakers A., van Drunen C., Hellings P., Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0192330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192330>.
4. Fokkens W., Lund V., Mullot J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;20:1–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17844873>.
5. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullot J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. <https://doi.org/10.4193/Rhin12.000>.
6. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72–e112. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.
7. Морозова С.В., Кеда Л.А. Рациональный подход к терапии острого риносинусита в сочетании с дисгевзией. *Медицинский совет*. 2020;(6):7–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-7-13>. Morozova S.V., Keda L.A. Rational approach to the treatment of acute rhinosinusitis in comorbides with dysosmia. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(6):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-7-13>.
8. Otte M.S., Eckel H.N.C., Poluschkin L., Klussmann J.P., Luers J.C. Olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(12):1032–1035. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1811999>.
9. Otte M.S., Bork M.L., Zimmermann P.H., Klussmann J.P., Luers J.C. Persisting olfactory dysfunction improves in patients 6 months after COVID-19 disease. *Acta Otolaryngol*. 2021;141(6):626–629. <https://doi.org/10.1080/00016489.2021.1905178>.
10. Parma V., Ohla K., Veldhuizen M.G., Niv M.Y., Kelly C.E., Bakke A.J. et al. More Than Smell-COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis. *Chem Senses*. 2020;45(7):609–622. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa041>.
11. Frasnelli J., Schuster B., Hummel T. Interactions between olfaction and the trigeminal system: what can be learned from olfactory loss. *Cereb Cortex*. 2007;17(10):2268–2275. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl135>.
12. Landis B.N., Scheibe M., Weber C., Berger R., Brämerson A., Bende M. et al. Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J Neurol*. 2010;257(8):1303–1308. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5513-8>.
13. Migneault-Bouchard C., Hsieh J.W., Hugentobler M., Frasnelli J., Landis B.N. Chemosensory decrease in different forms of olfactory dysfunction. *J Neurol*. 2020;267(1):138–143. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09564-x>.
14. Vaira L.A., Deiana G., Fois A.G., Pirina P., Madeddu G., De Vito A. et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck*. 2020;42(6):1252–1258. <https://doi.org/10.1002/hed.26204>.
15. Salamanna F., Maglio M., Landini M.P., Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:594495. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594495>.
16. Xu J., Zhong S., Liu J., Li L., Li Y., Wu X. et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1089–1096. <https://doi.org/10.1086/444461>.
17. Perlman S., Jacobsen G., Afifi A. Spread of a neurotropic murine coronavirus into the CNS via the trigeminal and olfactory nerves. *Virology*. 1989;170(2):556–560. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90446-7](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90446-7).
18. Fodoulian L., Tuberosa J., Rossier D., Boillat M., Kan C., Pauli V. et al. SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience*. 2020;23(12):101839. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101839>.
19. Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология. Национальное руководство*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 960 с. Palchun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 960 p. (In Russ.)
20. Cocco A., Amami P., Desai A., Voza A., Ferrel F., Albanese A. Neurological features in SARS-CoV-2-infected patients with smell and taste disorder. *J Neurol*. 2021;268(5):1570–1572. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10135-8>.
21. Ferrel F., Gaino F., Russo E., Di Bari M., Pirolo F., Costantino A. et al. Clinical presentation at the onset of COVID-19 and allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3587–3589. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.009>.
22. Kapoor D., Verma N., Gupta N., Goyal A. Post-viral olfactory dysfunction after SARS-CoV-2 infection: anticipated post-pandemic clinical problems. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7:1–8. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02730-6>.
23. Семенов В.Ф., Банашек-Мещерякова Т.В. Эффективность препарата Синуфорте в начальной монотерапии у больных острым риносинуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2011;(3):68–70. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2011/3/>. Semenov V.F., Banashek-Meshcheriakova T.V. The efficacy of sinuforte in the starting monotherapy of the patients presenting with acute rhinosinusitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2011;(3):68–70. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2011/3/>.
24. Mullot J. Trends on rhinosinusitis diagnosis and treatment. *Otolaryngol Pol*. 2009;63(7):3–4. [https://doi.org/10.1016/S0030-6657\(09\)70179-9](https://doi.org/10.1016/S0030-6657(09)70179-9).
25. Гедеванишвили М.Д., Гогитидзе Н.М., Сихарулидзе И.С. Рефлекторные механизмы в назопараназальной секреции в условиях применения

- препарата Синуфорте. *Вестник оториноларингологии*. 2007;(3):54–56. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2007/3/>.
- Gedevanishvili M.D., Gogitidze N.M., Sikharulidze I.S. Reflex mechanisms of nasoparanasal secretion in administration of sinuforte. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2007;(3):54–56. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2007/3/>.
26. Jurkiewicz D., Hassmann-Poznańska E., Kaźmierczak H., Składzień J., Pietruszewska W., Burduk P., Rapiejko P. Lyophilized *Cyclamen europaeum* tuber extract in the treatment of rhinosinusitis. *Otolaryngol Pol*. 2016;70(1):1–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926302>.
27. Altunkeyik H., Gülcemal D., Masullo M., Alankus-Caliskan O., Piacente S., Karayildirim T. Triterpene saponins from *Cyclamen hederifolium*. *Phytochemistry*. 2012;73(1):127–133. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.09.003>.
28. Baraniuk J.N., Ali M., Yuta A., Fang S.Y., Naranch K. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):655–662. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9805081>.
29. Böttger S., Hofmann K., Melzig M.F. Saponins can perturb biologic membranes and reduce the surface tension of aqueous solutions: a correlation? *Bioorg Med Chem*. 2012;20(9):2822–2828. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.032>.
30. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., Altundag A., Cinghi C., Costanzo R.M. et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2016;56(1):1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>.
31. Suzuki M., Saito K., Min W.P., Vladau C., Toida K., Itoh H., Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007;117(2):272–277. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e>.

Информация об авторах:

Владимирова Татьяна Юльевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой и клиникой оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

Чернышенко Инна Олеговна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; i.o.chernyshenko@samsmu.ru

Куренков Александр Валерьевич, ассистент кафедры оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; a.v.kurenkov@samsmu.ru

Information about the authors:

Tatyana Yu. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician of the Russian Academy of Sciences I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

Inna O. Chernyshenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician of the Russian Academy of Sciences I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; i.o.chernyshenko@samsmu.ru

Alexandr V. Kurenkov, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician of the Russian Academy of Sciences I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.v.kurenkov@samsmu.ru

Нарушения ритма у больных бронхиальной астмой

О.М. Урясьев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>, uryasev08@yandex.ru

А.В. Шаханов¹, <https://orcid.org/0000-0002-5706-9418>, shakhanovav@gmail.com

И.Ю. Судакова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3332-1949>, sudakovairina14@gmail.com

Л.В. Коршунова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>, post_luda@mail.ru

В.П. Сидорова², <https://orcid.org/0000-0003-0592-9428>, vp.sidorova@mail.ru

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

² Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а

Резюме

Введение. Согласно современным данным, бронхиальная астма (БА) является самостоятельным и независимым фактором риска развития нарушений сердечного ритма (НСР), а применение в базисной терапии длительно действующих β₂-агонистов (ДДБА) может дополнительно увеличивать риски НСР.

Цель. Изучить структуру и факторы риска нарушений сердечного ритма у пациентов с бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 181 пациента в возрасте 69,4 ± 0,8 года, госпитализированных по поводу БА, имеющих указание на наличие НСР в медицинской документации.

Результаты. Среди больных БА, имеющих НСР, наджелудочковые НСР выявлены у 71,3% (129) пациентов, желудочковые НСР – у 16,6% (30), комбинированные НСР – у 12,2% (22). У 52,5% (95) пациентов выявлена наджелудочковая экстрасистолия, у 35,9% (65) – фибрилляция предсердий, у 28,7% (52) – желудочковая экстрасистолия, у 1,1% (2) – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, у 0,6% (1) – пароксизмальная желудочковая тахикардия. Установлено, что наджелудочковые НСР достоверно чаще отмечаются среди женщин ($\chi^2 = 5,974$, $p = 0,05$). Тяжесть течения БА и уровень контроля не связаны с видом наблюдаемых НСР ($\chi^2 = 0,755$, $p = 0,685$ и $\chi^2 = 3,003$, $p = 0,557$ соответственно).

Обсуждение. Применение в базисной терапии БА комбинации ИГКС и ДДБА против использования только ИГКС не оказывает значимого влияния на частоту и структуру нарушений сердечного ритма ($\chi^2 = 1,172$, $p = 0,556$).

Выводы. У госпитализированных больных бронхиальной астмой наиболее часто выявляются наджелудочковые нарушения сердечного ритма, среди которых основное место занимают наджелудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий.

Ключевые слова: ИГКС, ДДБА, бронходилататоры, наджелудочковые нарушения ритма, желудочковые нарушения ритма, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Урясьев О.М., Шаханов А.В., Судакова И.Ю., Коршунова Л.В., Сидорова В.П. Нарушения ритма у больных бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2022;16(4):163–168. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-163-168>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiac arrhythmias in patients with bronchial asthma

Oleg M. Uryasev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>, uryasev08@yandex.ru

Anton V. Shakhanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5706-9418>, shakhanovav@gmail.com

Irina Yu. Sudakova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3332-1949>, sudakovairina14@gmail.com

Ludmila V. Korshunova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>, post_luda@mail.ru

Viktoria P. Sidorova², <https://orcid.org/0000-0003-0592-9428>, vp.sidorova@mail.ru

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3a, Internatsionalnaya St., Ryazan, 390039, Russia

Abstract

Introduction. According to modern data, bronchial asthma (BA) is an independent risk factor for the development of cardiac arrhythmias (CA), and the use of long-acting β₂-agonists (LABA) in basic therapy may further increase the risks of CA.

Aim. To study the structure and risk factors of cardiac arrhythmias in patients with bronchial asthma.

Materials and methods. A retrospective study included 181 patients aged 69.4 ± 0.8 years, hospitalized for asthma, with the presence a CA in medical documentation.

Results. Among BA patients with CA, supraventricular CA were found in 71.3% (129) patients, ventricular CA in 16.6% (30), combined CA in 12.2% (22). In 52.5% (95) patients, supraventricular extrasystole was detected, in 35.9% (65) – atrial fibrillation, in 28.7% (52) – ventricular extrasystole, in 1.1% (2) – paroxysmal supraventricular tachycardia, in 0.6% (1) – paroxysmal ventricular tachycardia. It was found that supraventricular CA was significantly more frequent among women ($\chi^2 = 5.974$, $p = 0.05$). The severity of BA and the level of control are not related to the type of observed CA ($\chi^2 = 0.755$, $p = 0.685$ and $\chi^2 = 3.003$, $p = 0.557$, respectively).

Discussion. The use of a combination of ICS and LABA in basic BA therapy versus the use of ICS alone does not have a significant effect on the frequency and structure of cardiac arrhythmias ($\chi^2 = 1.172$, $p = 0.556$).

Conclusion. In hospitalized BA patients, supraventricular cardiac arrhythmias are most often detected, among which supraventricular extrasystole and atrial fibrillation take the main place.

Keywords: ICS, LABA, bronchodilator, supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmias, atrial fibrillation

For citation: Uryasev O.M., Shakhanov A.V., Sudakova I.Ju., Korshunova L.V., Sidorova V.P. Cardiac arrhythmias in patients with bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):163–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-163-168>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день внимание специалистов все больше привлекает проблема коморбидности, изучение которой позволяет реализовать персонализированный подход к ведению пациентов [1–3]. В частности, бронхообструктивные заболевания тесно связаны с патологией сердечно-сосудистой системы [4]. Растущая распространенность астмы в последнее десятилетие становится все более серьезной проблемой здравоохранения [5, 6]. К настоящему времени бронхиальная астма (БА) занимает второе место по распространенности среди заболеваний органов дыхания после хронической обструктивной болезни легких, что обуславливает ее высокую социальную значимость [7]. При этом более 25% больных с этой патологией страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди которых ключевое место занимают гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, а также связанные с ними нарушения сердечного ритма [1, 8]. Согласно современным данным, астма является самостоятельным и независимым фактором риска развития нарушений сердечного ритма (НСР) [9, 10]. При этом широкое применение в терапии препаратов, содержащих длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, в частности способствуя росту артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и, следовательно, умножая риски возникновения сердечных аритмий. Таким образом, **цель** настоящего исследования – оценить структуру нарушений сердечного ритма у пациентов с БА и выявление факторов риска развития НСР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное наблюдательное исследование по оценке распространенности нарушений ритма среди госпитализированных пациентов с БА в условиях реальной клинической практики. Для проведения исследования сформирован регистр пациентов с диагнозом «Бронхиальная астма», имеющих указания на наличие нарушений ритма в медицинской документации, проходивших стационарное лечение в ГБУ РО «Областная клиническая больница» (Рязань) с января 2018 г. по декабрь 2020 г. Исследование было проведено в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования». На первом этапе

исследования проведен анализ 181 истории болезни, включающий клиничко-демографическое описание случаев заболевания. На втором этапе были выделены три исследуемые группы в зависимости от наличия желудочковых, наджелудочковых нарушений и их комбинации.

В качестве первичной документации для исследования использовались истории болезни пациентов, из которых была получена следующая информация:

- сведения демографического и медико-статистического характера, в т. ч. возраст, пол, дата и срок госпитализации, исход госпитализации, сведения о сопутствующих заболеваниях;

- сведения о течении заболевания, в т. ч. давность начала заболевания, терапия, получаемая до госпитализации; о тяжести заболевания, уровне контроля БА; о наличии осложнений заболевания, в т. ч. степени дыхательной недостаточности, эмфиземы и пневмосклероза; о наличии и характере выявленных нарушений ритма.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ *jamovi* 1.8. Нормальность распределения признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Для описания признаков, имеющих нормальное распределение, использовались среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m) с учетом 95%-ного доверительного интервала, запись результатов дана в виде $M \pm m$. Описание количественных признаков, распределение которых отличается от нормального, дано в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, а Q_{25} и Q_{75} – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Для сравнения групп по количественному признаку использованы критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Для сравнения относительных показателей качественных признаков (частот и долей) между двумя независимыми группами использовался критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (при наименьшем значении ожидаемого явления менее 5). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включен 181 пациент в возрасте от 18 до 94 лет, средний возраст $69,4 \pm 0,8$ года. Среди исследуемых было 63,0% (114) женщин и 37,0% (67) мужчин. Средний возраст включенных в исследование женщин составил $71,2 \pm 0,9$ года, мужчин – $66,5 \pm 1,5$, различия были статистически значимы ($p = 0,02$). При анализе полученных данных установлено, что среди больных БА, имеющих нарушения сердечного ритма, наиболее часто выявляются наджелудочковые НСР, выявляемые у 71,3% (129) пациентов. Реже отмечаются желудочковые НСР –

16,6% (30) и комбинированные нарушения – 12,2% (22). Среди всех исследуемых у 52,5% (95) пациентов выявлена наджелудочковая экстрасистолия, у 35,9% (65) – фибрилляция предсердий, у 28,7% (52) – желудочковая экстрасистолия, у 1,1% (2) – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, у 0,6% (1) – пароксизмальная желудочковая тахикардия. Тяжелая БА выявлена у 60,2% (109) пациентов, средняя степень тяжести БА – у 40,8% (72). При анализе уровня контроля установлено, что только у 6,6% (12) пациентов отмечалась полностью контролируемая БА, у 36,5% (66) пациентов выявлена частично контролируемая БА, у 56,9% (103) – неконтролируемая БА. Все пациенты, включенные в исследование, имели проявления дыхательной недостаточности (ДН): у 18,8% (34) пациентов выявлена ДН 1-й степени, у 54,7% (99) – ДН 2-й степени, у 26,5% (48) – ДН 3-й степени.

Анализ гендерных особенностей пациентов установил, что наджелудочковые НСР достоверно чаще отмечаются среди женщин ($\chi^2 = 5,974$, $p = 0,05$) по сравнению с иными видами нарушений ритма, доля которых не зависит от пола (табл. 1). Степень дыхательной недостаточности среди включенных пациентов была достоверно ассоциирована с полом пациентов: у мужчин чаще, чем у женщин, отмечалась ДН 3-й степени ($\chi^2 = 6,452$, $p = 0,040$) (табл. 1). При дополнительном анализе выявлены гендерные особенности пациентов – тяжелая БА наблюдалась чаще у мужчин, чем у женщин ($\chi^2 = 7,405$, $p = 0,007$) (табл. 1). Уровень контроля БА не различался в подгруппах мужчин и женщин ($\chi^2 = 4,724$, $p = 0,094$).

Средний возраст пациентов с комбинированными нарушениями ритма ($73,1 \pm 9,7$ года) не отличался от возраста пациентов с наджелудочковыми ($69,2 \pm 11,8$ года) и желудочковыми ($67,9 \pm 10,0$ года) НСР соответственно ($p = 0,229$).

● **Таблица 1.** Гендерные особенности

● **Table 1.** Gender specificities

Вид НСР	Мужчины	Женщины
Наджелудочковые НСР	64,2% (43)	75,4% (86)
Желудочковые НСР	25,3% (17)	11,4% (13)
Комбинированные НСР	10,4% (7)	13,2% (15)
Тяжесть БА	Мужчины	Женщины
Средняя степень тяжести	26,9% (18)	47,4% (54)
Тяжелая БА	73,1% (49)	52,6% (60)
Уровень контроля БА	Мужчины	Женщины
Контролируемая БА	5,9% (4)	7,0% (8)
Частично контролируемая БА	26,9% (18)	42,1% (48)
Неконтролируемая БА	67,2% (45)	50,9% (58)
Степень ДН	Мужчины	Женщины
ДН 1-й степени	14,9% (10)	21,0% (24)
ДН 2-й степени	47,8% (32)	58,8% (67)
ДН 3-й степени	37,3% (25)	20,2% (23)

Установлено, что тяжесть течения и уровень контроля БА не связаны с видом наблюдаемых нарушений сердечного ритма ($\chi^2 = 0,755$, $p = 0,685$ и $\chi^2 = 3,003$, $p = 0,557$ соответственно) (табл. 2).

Применение в базисной терапии комбинации ИГКС и ДДБА против использования только ИГКС не оказывает значимого влияния на частоту и структуру нарушений сердечного ритма ($\chi^2 = 1,172$, $p = 0,556$).

Среди пациентов с нарушениями ритма у 52,5% (95) пациентов выявлены осложнения БА. В структуре выявленных осложнений чаще всего встречаются пневмосклероз, отмеченный у 82,1% (78) пациентов. Эмфизема лег-

● **Таблица 2.** Структура нарушений ритма

● **Table 2.** Pattern of rhythm disturbances

Вид НСР	Средняя тяжесть БА	Тяжелая БА	
Наджелудочковые НСР	72,2% (52)	70,6% (77)	
Желудочковые НСР	18,1% (13)	15,6% (17)	
Комбинированные НСР	9,7% (7)	13,8 (15)	
Вид НСР	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Наджелудочковые НСР	75,0% (9)	77,3% (51)	67,0% (69)
Желудочковые НСР	16,7% (2)	15,2% (10)	17,5% (18)
Комбинированные НСР	8,3% (1)	7,6% (5)	15,5% (16)
Вид НСР	Без базисной терапии	ИГКС	ИГКС/ДДБА
Наджелудочковые НСР	69,2% (54)	69,4% (34)	75,9% (41)
Желудочковые НСР	19,2% (15)	14,3% (7)	14,8% (8)
Комбинированные НСР	11,6% (9)	16,3% (8)	9,3% (5)
Вид НСР	Легочное сердце	Нет легочного сердца	
Наджелудочковые НСР	66,7% (10)	71,7% (119)	
Желудочковые НСР	20% (3)	16,2% (27)	
Комбинированные НСР	13,3% (2)	12,1% (20)	
Вид НСР	Легочная гипертензия	Нет легочной гипертензии	
Наджелудочковые НСР	87,5% (7)	70,5% (122)	
Желудочковые НСР	0% (0)	17,3% (30)	
Комбинированные НСР	12,1% (1)	12,1% (21)	
Вид НСР	Эмфизема	Нет эмфиземы	
Наджелудочковые НСР	58,3% (35)	77,7% (94)	
Желудочковые НСР	21,7% (13)	14,0% (17)	
Комбинированные НСР	20% (12)	8,3% (10)	
Вид НСР	Пневмосклероз	Нет пневмосклероза	
Наджелудочковые НСР	66,6% (52)	74,8% (77)	
Желудочковые НСР	16,7% (13)	16,5% (17)	
Комбинированные НСР	16,7 (13)	8,7% (9)	

ких выявлена у 63,2% (60) пациентов, легочное сердце – у 15,8% (15) и легочная гипертензия – у 8,4% (8). Пол пациентов не оказывал значимого влияния на наличие пневмосклероза ($\chi^2 = 1,646$, $p = 0,439$) и легочной гипертензии ($\chi^2 = 0,001$, $p = 0,999$). Эмфизема и легочное сердце чаще выявлялись среди мужчин ($\chi^2 = 6,489$, $p = 0,039$ и $\chi^2 = 12,961$, $p = 0,002$) (табл. 3). При анализе влияния осложнений БА на развитие НРС выявлено, что вид нарушений сердечного ритма не ассоциирован с наличием легочного сердца ($\chi^2 = 0,183$, $p = 0,913$), легочной гипертензии ($\chi^2 = 1,697$, $p = 0,428$), пневмосклероза ($\chi^2 = 2,704$, $p = 0,259$). Наличие эмфиземы легких значимо ассоциировано с более высокой частотой встречаемости желудочковых и комбинированных нарушений ритма по сравнению с больными БА без эмфиземы легких ($\chi^2 = 8,057$, $p = 0,018$) (табл. 2).

При характеристике связи НСР с наличием сопутствующих заболеваний установлено, что на структуру определяемых НСР среди больных БА не оказывает влияния наличие хронического бронхита ($\chi^2 = 0,595$, $p = 0,743$), хронической обструктивной болезни легких ($\chi^2 = 1,587$, $p = 0,452$), гипертонической болезни ($\chi^2 = 1,059$, $p = 0,589$), сахарного диабета ($\chi^2 = 0,211$, $p = 0,900$). Наличие ишемической болезни сердца связано с более высокой частотой комбинированных нарушений сердечного ритма по сравнению с больными без ИБС ($\chi^2 = 10,243$, $p = 0,006$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

БА тесно связана с патологией сердечно-сосудистой системы [11, 12]. Нарушения сердечного ритма оказывают существенное влияние на течение БА, часто выявляются у госпитализированных пациентов с обострением БА и ассоциированы с высокой госпитальной летальностью; входят в тройку наиболее значимых нарушений, вызывающих рост числа госпитализаций среди пациентов с обструктивными заболеваниями легких, наряду с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией [13, 14]. Несмотря на то что ряд исследований оспаривают роль БА в развитии сердечно-сосудистой коморбидности, большинство работ указывают на наличие связи между существованием БА и развитием ССЗ у пациента [15, 16]. Так, в проспективном когортном исследовании MESA в 2015 г., проведенном с участием 6 814 больных с БА, показано, что среди больных с персистирующей БА отмечается более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (HR 1,72 [1,14–2,59]; $p = 0,01$) [17]. При этом исследование Yuh-Lih Chang показывает, что нарушения сердечного ритма являются независимым фактором риска смерти госпитализированных пациентов с БА, увеличивая риски летального исхода в два раза (OR = 2,00, 95% CI 1,14–3,50) [18]. А в проведенном в Италии популяционном ретроспективном исследовании 690 000 человек, среди которых были 39 741 пациент с астмой, показано, что распространенность сердечных аритмий среди пациентов с БА выше во всех возрастных группах по сравнению с груп-

● **Таблица 3.** Осложнения бронхиальной астмы
 ● **Table 3.** Complications of bronchial asthma

Осложнения БА	Всего больных	Мужчины	Женщины
Пневмосклероз	78	42,3% (33)	57,7% (45)
Эмфизема	60	50% (30)	50% (30)
Легочное сердце	15	80% (12)	20% (3)
Легочная гипертензия	8	37,5% (3)	62,5% (5)

● **Таблица 4.** Структура нарушений ритма в зависимости от сопутствующих заболеваний

● **Table 4.** Pattern of rhythm disturbances depending on concomitant diseases

Вид НСР	Всего больных	Хронический бронхит	ХОБЛ	ГБ	ИБС	СД
Наджелудочковые НСР	129	9	12	94	93	26
Желудочковые НСР	30	3	3	20	13	5
Комбинированные НСР	22	1	4	14	17	4

пой контроля и увеличивается с возрастом [15]. В этой же работе, так же как и в нашем исследовании, отмечена более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин. В популяционном исследовании M. Cazzola показано, что, несмотря на увеличение с возрастом общей доли сердечно-сосудистых заболеваний среди больных БА, нарушения сердечного ритма в большей мере связаны с наличием астмы, а не увеличением возраста пациентов [15].

В нашей работе выявлена более высокая частота наджелудочковых нарушений ритма у больных с БА по сравнению с желудочковыми и комбинированными нарушениями. Аналогичные результаты, указывающие на более высокий риск наджелудочковых НСР при БА, получены в работе Н.Е. Bozkurt Yilmaz, в которой установлено, что у больных астмой отмечается более высокая дисперсия зубца P, но не происходит изменений дисперсии QT-интервала на электрокардиографии [19]. Связь БА с развитием наджелудочковых НСР, в частности с развитием фибрилляции предсердий, получена и в крупных популяционных исследованиях [20–22]. Анализируя возможные причины более высокой частоты наджелудочковых НСР, авторы обращают внимание на возможную роль ДДБА, которые способны повышать риск НСР.

Ранее в исследованиях показано, что постоянный прием препаратов для контроля БА увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [15, 23]. Этот факт имеет большое клиническое значение при принятии решения о выборе базисной терапии больным БА, в особенности у больных старшего возраста. В настоящее время в клинических исследованиях препаратов для терапии БА, как правило, отмечается отсутствие увеличения сердечно-сосудистых рисков [24, 25]. Так, в исследовании 3-й фазы применения комбинации индакатерола с мометазоном показано отсутствие увеличения рисков сердечно-сосудистых осложнений по сравнению

с применением мометазона в виде монотерапии [26]. Аналогично при исследовании одного из наиболее современных ДДБА – олодатерола не установлено влияния на сердечно-сосудистые риски [27]. При этом, несмотря на то, что большинство применяемых препаратов в клинических исследованиях не показывают значимого влияния на риски развития нарушений сердечного ритма, такой риск все равно существует [28, 29]. Это связано с тем, что в реальной клинической практике мы гораздо чаще, чем в клинических исследованиях, сталкиваемся с пациентами с сердечно-сосудистой коморбидностью. Так, в 2015 г. в исследовании S. Battaglia показано, что в реальной клинической практике среди больных БА более 40% пациентов с легкой и средне-тяжелой астмой не соответствуют критериям включения исследований тех препаратов, которыми они ежедневно пользуются [30]. При этом среди сердечно-сосудистых заболеваний именно НСР были наиболее частой причиной совпадения с критериями исключения, выявляясь у 2,3% больных, а доля пациентов, которые были бы исключены из клинических исследований, увеличивалась с возрастом [30]. Однако при анализе непосред-

ственных преимуществ ДДБА в реальной практике не установлено значимого влияния на структуру нарушений ритма ни в нашем исследовании, ни в популяционном исследовании A. Cepelis [20].

ВЫВОДЫ

В реальной клинической практике среди госпитализированных больных с БА наиболее часто выявляются наджелудочковые нарушения сердечного ритма, среди которых основное место занимают наджелудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий. При ведении пациентов с БА целесообразно уделять повышенное внимание состоянию сердечно-сосудистой системы, которое необходимо учитывать при выборе препаратов для базисной терапии заболевания. Однако применение длительно действующих β_2 -агонистов, по-видимому, не оказывает существенного влияния на структуру нарушений сердечного ритма у пациентов.



Поступила / Received 08.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2021

Принята в печать / Accepted 15.12.2021

Список литературы / References

- Heck S., Al-Shobash S., Rapp D., Le D.D., Omlor A., Bekhit A. et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0026-x>.
- Weatherburn C.J., Guthrie V., Mercer S.W., Morales D.R. Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(10):1246–1252. <https://doi.org/10.1111/cea.12971>.
- Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Иванчук Ю.С., Шкатова Я.С., Токмачев Р.Е. Коморбидная патология у пациентов с бронхиальной астмой: обзор литературы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2021;9(1):136–146. <https://doi.org/10.23888/HMJ202191136-146>.
- Tribuntseva L.V., Budnevsky A.V., Ivanchuk Yu.S., Shkatova Ya.S., Tokmachev R.E. Comorbid pathology in patients with bronchial asthma: literature review. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2021;9(1):136–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ202191136-146>.
- Chen C.-C., Lin C.-H., Hao W.-R., Chiu C.-C., Fang Y.-A., Liu J.-C., Sung L. Association between chronic obstructive pulmonary disease and ventricular arrhythmia: a nationwide population-based cohort study. *npj Prim Care Respir Med.* 2021;31(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00221-3>.
- Nanda A., Wasan A.N. Asthma in Adults. *Med Clin North Am.* 2020;104(1):95–108. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.013>.
- Chapman K.R., An L., Bosnic-Anticevich S., Campomanes C.M., Espinosa J., Jain P. et al. Asthma patients' and physicians' perspectives on the burden and management of asthma. *Respir Med.* 2021;186:106524. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106524>.
- Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Шкатова Я.С., Иванчук Ю.С., Токмачев Р.Е. Значение физической активности для клинического течения бронхиальной астмы: обзор литературы. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2021;29(1):161–170. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2021291161-170>.
- Tribuntseva L.V., Budnevsky A.V., Shkatova Y.S., Ivanchuk Yu.S., Tokmachev R.E. Significance of physical activity on the clinical course of bronchial asthma: a literature review. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2021;29(1):161–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2021291161-170>.
- Di Raimondo D., Musiari G., Benfante A., Battaglia S., Rizzo G., Tuttolomondo A. et al. Prevalence of Arterial Hypertension and Characteristics of Nocturnal Blood Pressure Profile of Asthma Patients According to Therapy and Severity of the Disease: The BADA Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6925. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186925>.
- Шапошник И.И., Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Салашенко А.О. Нарушения ритма сердца при некоторых заболеваниях внутренних органов (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;39(5):29–40. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190504>.
- Shaposhnik I.I., Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Lebedev E.V., Salashenko A.O. Cardiac arrhythmias in certain internal diseases (review). *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(5):29–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190504>.
- Dayal P., Iribarren C., Cheung D., Rothenberg M.E., Spain C.V. Rates of Major Cardiovascular Events in Severe Asthma: U.S. Real-World and Clinical Trial–Eligible Populations. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(9):1580–1584. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202010-1349RL>.
- Chamberlain A.M., Boyd C.M., Manemann S.M., Dunlay S.M., Gerber Y., Killian J.M. et al. Risk Factors for Heart Failure in the Community: Differences by Age and Ejection Fraction. *Am J Med.* 2020;133(6):e237–e248. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.030>.
- Tiotiu A., Novakova P., Kowal K., Emelyanov A., Chong-Neto H., Novakova S. et al. Beta-blockers in asthma: myth and reality. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(9):815–822. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1649147>.
- Taha M., Mishra T., Shokr M., Sharma A., Taha M., Samavati L. Burden and impact of arrhythmias in asthma-related hospitalizations: Insight from the national inpatient sample. *J Arrhythmia.* 2021;37(1):113–120. <https://doi.org/10.1002/joa3.12452>.
- Buja A., Bardin A., Grotto G., Elvini S., Gallina P., Zumerte G. et al. How different combinations of comorbidities affect healthcare use by elderly patients with obstructive lung disease. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2021;31(1):30. <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00242-y>.
- Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G., Cricelli C., Romeo F., Matera M.G. et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med.* 2012;106(2):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.021>.
- Shah S.R., Park K., Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol.* 2019;44(3):92–106. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002>.
- Tattersall M.C., Guo M., Korcarz C.E., Gepner A.D., Kaufman J.D., Liu K.J. et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(6):1520–1525. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305452>.
- Chang Y.-L., Ko H.-K., Lu M.-S., Chou C.-L., Su K.-C., Hsu C.-C. et al. Independent risk factors for death in patients admitted for asthma exacerbation in Taiwan. *npj Prim Care Respir Med.* 2020;30(1):7. <https://doi.org/10.1038/s41533-020-0164-4>.
- Bozkurt Yilmaz H.E., Yilmaz M., Şen N., Altin C., Ünsal Z.E., Tekin A. et al. Assessment of atrial fibrillation and ventricular arrhythmia risk in patients with asthma by P wave/corrected QT interval dispersion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(3):756–762. https://doi.org/10.26355/eurrev_201802_14308.
- Cepelis A., Brumpton B.M., Malmö V., Laugsand L.E., Loennechen J.P., Ellekjaer H. et al. Associations of Asthma and Asthma Control With Atrial Fibrillation

- Risk: Results From the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *JAMA Cardiol.* 2018;3(8):721–728. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1901>.
21. Chan W-L., Yang K-P., Chao T-F., Huang C-C., Huang P-H., Chen Y-C. et al. The association of asthma and atrial fibrillation--a nationwide population-based nested case-control study. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):464–469. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.087>.
 22. Tattersall M.C., Dasiewicz A.S., McClelland R.L., Gepner A.D., Kalscheur M.M., Field M.E. et al. Persistent Asthma Is Associated With Increased Risk for Incident Atrial Fibrillation in the MESA. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(2):e007685. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007685>.
 23. Xing G., Woo A.Y.-H., Pan L., Lin B., Cheng M.-S. Recent Advances in β 2-Agonists for Treatment of Chronic Respiratory Diseases and Heart Failure. *J Med Chem.* 2020;63(24):15218–15242. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01195>.
 24. Gunathilaka P.K.G., PUNCHIHewa P.M.G., Kitulwatte N.C., Athukorala T.J., Kankanaratchchi I., Fernando C.M.P. et al. Does intravenous salbutamol therapy cause cardiac toxicity in children with acute severe asthma? *Sri Lanka J Child Heal.* 2016;45(4):250. <https://doi.org/10.4038/sljch.v45i4.8055>.
 25. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A., O'Byrne P.M., Chu D.K. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma. *JAMA.* 2021;325(24):2466. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>.
 26. Scosyrev E., van Zyl-Smit R., Kerstjens H., Gessner C., Kornmann O., Jain D. et al. Cardiovascular safety of mometasone/indacaterol and mometasone/indacaterol/glycopyrronium once-daily fixed-dose combinations in asthma: pooled analysis of phase 3 trials. *Respir Med.* 2021;180:106311. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106311>.
 27. Gibb A., Yang L.P.H. Olodaterol: First Global Approval. *Drugs.* 2013;73(16):1841–1846. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0137-9>.
 28. Andreas S., Bothner U., de la Hoz A., Kloer I., Trampisch M., Alter P. No Influence on Cardiac Arrhythmia or Heart Rate from Long-Term Treatment with Tiotropium/Olodaterol versus Monocomponents by Holter ECG Analysis in Patients with Moderate-to-Very-Severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1945–1953. <https://doi.org/10.2147/COPD.S246350>.
 29. Adimadhyam S., Schumock G.T., Walton S., Joo M., McKell J., Lee T.A. Risk of Arrhythmias Associated with Ipratropium Bromide in Children, Adolescents, and Young Adults with Asthma: A Nested Case-Control Study. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014;34(4):315–323. <https://doi.org/10.1002/phar.1336>.
 30. Battaglia S., Basile M., Spatafora M., Scichilone N. Are asthmatics enrolled in randomized trials representative of real-life outpatients? *Respiration.* 2015;89(5):383–389. <https://doi.org/10.1159/000375314>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Урясьев О.М., Судакова И.Ю., Шаханов А.В., Коршунова Л.В.

Написание текста – Судакова И.Ю., Шаханов А.В.

Сбор и обработка материала – Судакова И.Ю., Сидорова В.П.

Статистическая обработка – Шаханов А.В., Сидорова И.В.

Редактирование – Урясьев О.М., Шаханов А.В., Коршунова Л.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Oleg M. Uryasev, Irina Yu. Sudakova, Anton V. Shakhanov, Ludmila V. Korshunova

Text development – Irina Yu. Sudakova, Anton V. Shakhanov

Collection and processing of material – Irina Yu. Sudakova, Viktoria P. Sidorova

Statistical processing – Anton V. Shakhanov, Viktoria P. Sidorova

Editing – Oleg M. Uryasev, Anton V. Shakhanov, Ludmila V. Korshunova

Информация об авторах:

Урясьев Олег Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; uryasev08@yandex.ru

Шаханов Антон Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; shakhanovav@gmail.com

Судакова Ирина Юрьевна, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; sudakovairina14@gmail.com

Коршунова Людмила Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; post_luda@mail.ru

Сидорова Виктория Петровна, врач-терапевт терапевтического отделения, Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; vp.sidorova@mail.ru

Information about the authors:

Oleg M. Uryasev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; uryasev08@yandex.ru

Anton V. Shakhanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; shakhanovav@gmail.com

Irina Yu. Sudakova, Assistant of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; sudakovairina14@gmail.com

Ludmila V. Korshunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; post_luda@mail.ru

Viktoria P. Sidorova, Physician, Regional Clinical Hospital; 3a, Internatsionalnaya St., Ryazan, 390039, Russia; vp.sidorova@mail.ru